

R. 19.722

le. 642.844.9

A21

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Oftalmología

**ESTUDIO DE LA DINAMICA  
DEL HUMOR ACUOSO  
MEDIANTE FLUOROFOTOMETRIA  
EN LA TRABECULOPLASTIA LASER  
ARGON**



Daniel Aliseda Pérez de Madrid

Madrid, 1992 Biblioteca  
de Medicina

**Colección Tesis Doctorales. N.º 118/92**

**© Daniel Aliseda Pérez de Madrid**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1992.**

**Ricoh 3700**

**Depósito Legal: M-12203-1992**

X-53-000453-5



La Tesis doctoral de D. DANIEL ALBERTA  
PEREZ.

titulada ESTUDIO DE LA DINAMICA DEL H.A.  
MEDIANTE FLUIDOPOTOMETRIA EN LA TORACICULO-  
PLASTIA LASER ARGON.

Director Dr. D. P. C. Fdez Vila.

fue leida en la Facultad de MEDICINA de la  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

el día 28 de junio de 1991 ante el tribunal constituido  
por los siguientes Profesores:

Presidente J. Garcia Sander

Vocal M. A. Zato Gomez de Lizaso

Vocal J. Fdez Vizo

Vocal F. Gomez Vila

Secretario J. M. Ramirez Barba

habiendo recibido la calificación de Apto con  
lode por unanimidad

Madrid, a 28 de junio de 1991  
El Secretario del Tribunal,

R-19722

Tr 612.844.4  
A 21

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**CATEDRA DE OFTALMOLOGIA**

**ESTUDIO DE LA DINAMICA  
DEL HUMOR ACUOSO  
MEDIANTE FLUOROFOTOMETRIA  
EN LA TRABECULOPLASTIA LASER  
ARGON.**

**TESIS DOCTORAL**

**Daniel Aliseda Pérez de Madrid**  
**MADRID, 1991.**

**Director: P.C. Fernández Vila**

**Universidad Complutense de Madrid**  
**Facultad de Medicina**

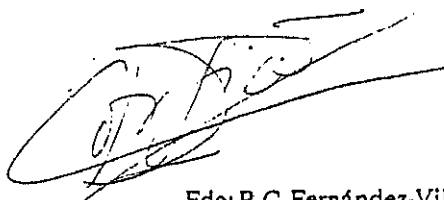
**Estudio de la dinámica del humor acuoso  
mediante fluorofotometría  
en la trabeculoplastia láser argón.**

**TESIS DOCTORAL**

**Daniel Aliseda Perez de Madrid**  
**Madrid, 1991.**

Don Pedro Fernandez Vila, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

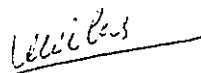
CERTIFICO: Que don Daniel Aliseda Perez de Madrid ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a su tesis doctoral sobre: "*Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en la trabeculoplastia láser*". Revisado el presente trabajo, queda conforme con su presentación para ser juzgado, y para que conste, firmo el presente certificado en Madrid, a veintisiete de mayo de mil novecientos noventa y uno.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'P.C. Fernández-Vila', with a large, sweeping flourish underneath.

Fdo: P.C. Fernández-Vila

Doña M<sup>a</sup> Rosa Vilas Díaz, Profesora Titular y Directora del Departamento de Cirugía II (Especialidades Quirúrgicas), de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICA: Que el trabajo de investigación presentado por don Daniel Aliseda Perez de Madrid, titulado "*Estudio de la dinámica del humor acuoso mediante fluorofotometría en la trabeculoplastia láser argón*", reúne todas y cada una de las condiciones exigidas para la obtención del grado de doctor y para que conste lo firmo en Madrid, a veintisiete de mayo de mil noveciento noventa y uno.



Fdo. M.R. Vilas Díaz

*A mi padre, ejemplo profesional y humano*  
*A mi madre*  
*A Clara*



*"Es el filo minúsculo y conante de nuestro cuchillete, al permitimos disecar lo que no podría separar sin grave daño el bisturí general, quien nos hace y nos conserva cirujanos; quien introduce nuestro ejercicio en ese ámbito siempre espectacular y dramático de los hombres de acción; quien nos condiciona al gesto decidido y contundente de aquellos que contactan directamente con la realidad y la transforman con sus propias manos.*

*Por el contrario, el espejo de nuestro oftalmoscopio, al permitimos observar lo que se oculta a la simple inspección del médico general, nos obliga a la actitud mucho más cautelosa y precavida del internista, quien, antes de ninguna otra cosa, debe recoger, analizar e interpretar una semiología que, al menos en su primera instancia, suele aparecer como ambigua o, incluso, como engañosa."*

Manuel Sánchez Salcano

## AGRADECIMIENTOS

- Al Prof. P.C. Fernández Vila, por su continuo estímulo y contagio de la inquietud investigadora.
- Al Prof. J. García Sánchez, maestro en mi formación oftalmológica.
- A la Dra. C. López Abad, ejemplo de ejercicio profesional, a su labor investigadora previa sobre la trabeculoplastia.
- A los Dres. P. Beneyto Martín y J.M. Benitez del Castillo por su gran ayuda y amistad, durante nuestro empeño común.
- A P. Aliseda Pérez de Madrid por su incalculable colaboración informática.
- A la Cátedra de Oftalmología de la Universidad de Coimbra y en particular al doctor E. Leite y al Prof. Cunha-Vaz, por su desinteresada enseñanza en el campo de la fluorofotometría.
- Al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Carlos, y muy especialmente a mis compañeros de promoción, que en mucho han colaborado en el desarrollo de esta tesis.
- A los laboratorios CHIBRET y FRUMTOST-ZYMA, por su cooperación en la búsqueda de la bibliografía.

## **I INDICE**

---

ESTUDIO DE LA DINAMICA DEL HUMOR ACUOSO  
MEDIANTE FLUOROFOTOMETRIA EN LA  
TRABECULOPLASTIA LASER DE ARGON.

TITULO

DEDICATORIA

PROLOGO

AGRADECIMIENTOS

I INDICE

II INTRODUCCION

III JUSTIFICACION E HIPOTESIS

IV MATERIAL Y METODO

V RESULTADOS

VI DISCUSION

VII CONCLUSIONES

VIII BIBLIOGRAFIA

## I INDICE

## II INTRODUCCION

### 1) Dinámica del humor acuoso.

#### a) Formación del humor acuoso.

- 1) Anatomía y ultraestructura del cuerpo ciliar.
- 2) Ultraestructura de la microcirculación del cuerpo ciliar.
- 3) Fisiología de la microcirculación ciliar.
- 4) Ultraestructura del epitelio ciliar.
- 5) La barrera hematoacuosa del epitelio ciliar.
- 6) Mecanismo de producción del humor acuoso.
- 7) La bomba ATPasa sodio/potasio.
- 8) Composición del humor acuoso.
- 9) Factores que afectan a la formación del humor acuoso.

#### b) Drenaje del humor acuoso.

Vía trabecular o presión dependiente.

#### 1) Anatomía y ultraestructura del ángulo iridocorneal.

- a) Red trabecular en el ojo normal.
- b) Malla trabecular anterior.
- c) Malla trabecular filtrante.
- d) Punto de resistencia.
- e) Canal de Schlemm y Canales Colectores.
- f) Cambios de las vías de salida en el glaucoma primario de ángulo abierto.

#### 2) Fisiología de la vía trabecular.

#### 3) Modulación de la vía Trabecular.

Vía uveoescleral o presión independiente.

#### 1) Anatomía y ultraestructura de la vía uveoescleral.

- 2) Fisiología de la vía uveoescleral.
- c) Modelo hidrodinámico de la cámara anterior.
- 2) Métodos de medida de la dinámica del humor acuoso.
  - a) Métodos de medida de la formación del humor acuoso.
    - 1) Métodos que utilizan trazadores.
    - 2) Métodos indirectos de calculo del flujo de humor acuoso.
  - b) Métodos de medida de la facilidad de salida trabecular.
    - 1) La perfusión a presión constante.
    - 2) La tonografía.
    - 3) Cono de succión.
  - c) Métodos de medida de la facilidad de salida uveoescleral.
- 3) Fluorofotometría de polo anterior.
  - a) Introducción histórica
  - b) Bases de la fluorofotometría.
  - c) El fluorofotómetro.
  - d) Estudio de la dinámica del humor acuoso.
- 4) Trabeculoplastia láser argón.
  - a) Introducción histórica.
  - b) Mecanismo de acción de la trabeculoplastia láser argón.
    - 1) Efecto mecánico.
      - Observaciones clínicas
      - Observaciones histopatológicas
    - 2) Efecto Biológico.
      - Observaciones clínicas
      - Observaciones histopatológicas
  - c) Métodos y técnicas de la trabeculoplastia.
    - 1) El numero de impactos y su relación con la PIO.

- 2) Localización de los impactos.
- 3) La potencia del láser.
- 4) Longitud de onda del láser.
- 5) Indicaciones de la trabeculoplastia.
- 6) Contraindicaciones de la trabeculoplastia.
- 7) Complicaciones de la trabeculoplastia.

### III JUSTIFICACION E HIPOTESIS DE TRABAJO

### IV MATERIAL Y METODO

#### 1) Material.

##### a) Pacientes.

- 1) Criterios de selección.
- 2) Datos estadísticos de la muestra.

##### b) Aparatos.

- 1) De exploración clínica.
- 2) De exploración tonográfica.
- 3) De exploración fluorofotométrica.

El cabezal óptico.

El Microordenador.

La pantalla y la impresora.

Indices de medida.

- 4) De trabeculoplastia láser.

#### 2) Método.

##### a) Protocolo clínico.

Hoja de Protocolo.

##### b) Método de la trabeculoplastia láser.

c) Protocolo Yablonsky.

1) Expresión matemática del método.

2) Realización de la prueba.

3) El volumen de cámara anterior.

4) Rectas de regresión y obtención del flujo.

d) Método de la tonograffa.

e) Método estadístico.

## V RESULTADOS

1) PIO.

Previa a la trabeculoplastia.

A las 24 horas.

A los siete días.

Al mes.

A los seis meses.

A los doce meses.

A los dieciocho meses.

A los veinticuatro meses.

Variación en el tiempo.

2) Flujo de humor acuoso.

Previa a la trabeculoplastia.

A las 24 horas.

A los siete días.

Al mes.

A los seis meses.

Variación del flujo en el tiempo.

3) Salida de humor acuoso.

Previa a la trabeculoplastia.



A las 24 horas.

A los siete días.

Al mes.

A los seis meses.

Variación en el tiempo.

4) Parámetros clínicos.

Tratamiento farmacológico

Campo Visual

Excavación Papilar

Criterios de control

5) Función endotelial.

6) Análisis de los fracasos terapéuticos

## VI DISCUSION

1) Técnica fluorofotométrica y glaucoma.

2) Selección de pacientes.

Criterios de control.

3). Dinámica del humor acuoso en la muestra glaucomatosa.

1) Flujo y glaucoma.

2) Farmacos y flujo.

3) Flujo y parámetros clínicos.

4) Flujo y edad.

5) Relación de los parámetros hidrodinámicos.

4) Alteraciones en la dinámica del humor acuoso por efecto inmediato del láser.

5) Modificaciones en la dinámica del acuoso a largo plazo.

Efecto terapéutico.

6) Control clínico del glaucoma por la trabeculoplastia láser de argón.

7) Funcionalidad endotelial post-trabeculoplastia.

VII CONCLUSIONES

VIII BIBLIOGRAFIA

## **II INTRODUCCION**

---

# **1) Dinámica del humor acuoso.**

---

El humor acuoso es un líquido transparente que fluye continuamente a través de la cámara anterior del ojo, saliendo por el ángulo esclerocorneal.

Sus funciones son:

1. Aportar oxígeno y nutrientes al cristalino, al endotelio y la córnea posterior.
2. Retirar productos de desecho de estas dos estructuras.
3. Suministrar nutrientes y retirar productos de desecho del vítreo.
4. Contribuir al mantenimiento de la presión intraocular.
5. Mantenerse ópticamente como un medio transparente.
6. Retirar células y sustancias como macrófagos, hematíes y fibrina de la inflamación del polo anterior.

## **a. Formación del humor acuoso.**

---

### **1) Anatomía y ultraestructura del cuerpo ciliar.**

El cuerpo ciliar tiene una compleja estructura, determinada por las importantes funciones que realiza: la acomodación y la producción del humor acuoso.

El cuerpo ciliar es la porción más anterior de la úvea.

Situado, tras el iris y por delante de la ora serrata, esta constituido por el músculo ciliar y por los procesos ciliares.

Las fibras mas externas del músculo ciliar son fibras longitudinales. Estas, están recubiertas por la supracoroides, que se adhiere láxamente a la esclera. Las fibras longitudinales se insertan en el espolón escleral. Más internamente se han diferenciado algunas fibras oblicuas y una banda muscular de fibras circulares.

Los procesos ciliares mayores, que constituyen la pars plicata, se hallan dispuestos radiálmente, proyectados en la cámara posterior. Su borde anterior se dispone justo por detrás de la base del iris, dejando una depresión que constituye el sulcus ciliar. Cada uno de estos procesos mayores tiene aproximadamente unos 2 mm de largo por 0.5 mm de ancho y 1 mm de proyección en la cámara posterior.

Los procesos ciliares menores, están dispuestos entre los procesos mayores. Su longitud es también de 1.5 o 2 mm pero su proyección en la cámara posterior es mucho menor.

En la sección de un proceso ciliar mayor se observan:

- núcleo de capilares.
- estroma laxo.
- epitelio biestratificado.

La zónula se origina en la capa más interna, de epitelio no pigmentado, y su membrana basal<sup>1,2</sup>. Solo algunas fibras zonulares parten de los procesos ciliares.

## 2) Ultraestructura de la microcirculación del cuerpo ciliar.

La red capilar responsable de la perfusión del cuerpo ciliar es un complejo sistema tridimensional<sup>3</sup>.

La vascularización del cuerpo ciliar depende de las arterias ciliares largas posteriores y de las arterias ciliares anteriores. Las ramas de ambos sistemas se anastomosan libremente unas con otras originando un complejo sistema, rico en colaterales.

Las arterias ciliares anteriores se aproximan al limbo desde la inserción de los músculos rectos. Dentro de la episclera, estas arterias se ramifican y se interconectan dando un anillo vascular incompleto. Muy cerca del limbo varias ramas de las arterias ciliares anteriores perforan la esclera. Estas ramas perforantes se ramifican a su vez y se anastomosan unas con otras y con ramas de las arterias ciliares largas<sup>4</sup>. Estas anastomosis forman un segundo anillo vascular, el círculo intramuscular, que suministra aporte sanguíneo al músculo ciliar.

Numerosas ramas del círculo intramuscular dan capilares para el músculo ciliar. La red capilar está dénsamente distribuida y se dispone de forma paralela a las fibras musculares. Otras ramas se dirigen hacia la base del iris donde se ramifican en ángulo recto, para formar el círculo arterial mayor. En el círculo mayor del iris no se forma una red anastomótica completa.

Del círculo mayor del iris salen arteriolas que van a irrigar el iris y los procesos ciliares.

Dos tipos de arteriolas, anteriores y posteriores, salen del circulo mayor para irrigar los procesos ciliares. Las arteriolas anteriores forman ramilletes que presentan constricciones focales mientras atraviesan el sulcus ciliar. Al alcanzar los procesos ciliares estas arteriolas se dilatan originando capilares venosos. Estos capilares se dirigen hacia atrás por el borde mas interno hasta alcanzar las venas coroideas. Las arteriolas anteriores, en su recorrido a través del proceso ciliar, tienen comunicantes con el plexo capilar de la base. Constituyendo un by-pass de la circulación capilar de las arteriolas anteriores y posteriores.

Las arteriolas que salen del area posterior del circulo arterial mayor son mucho menos numerosas y tienen menos constricciones. Estas arteriolas entran en la base del proceso ciliar, dando una red capilar irregular que irriga la base y la porción posterior de los procesos. Las arteriolas posteriores también muestran anastomosis con los procesos menores y con las bases de los procesos mayores contiguos.

Dos tipos diferentes de capilares existen en el cuerpo ciliar.

- 1) Los capilares continuos de la porción muscular de los procesos ciliares, que son impermeables a las macromoléculas y a los trazadores intravenosos y cuya función en la producción de humor acuoso es desconocida.
- 2) Los capilares fenestrados del estroma<sup>5</sup>. Estos capilares están recubiertos por células endoteliales, con múltiples poros circulares. Los poros de los capilares se distribuyen alrededor de toda la superficie capilar.

### 3) Fisiología de la microcirculación ciliar.

Las resistencias vasculares del cuerpo ciliar varían en gran medida con diferentes estímulos farmacológicos, neurológicos o fisiológicos.

Se ha demostrado en gatos y en monos que el aumento de la presión intraocular no produce disminución del flujo sanguíneo en el cuerpo ciliar<sup>6,7</sup>. Ello sugiere la existencia de un mecanismo de autorregulación del flujo sanguíneo, que disminuye el tono vascular ante aumentos de la PIO.

Igualmente se ha demostrado que aumentos de la presión arterial sistémica en gatos no alteran la perfusión del cuerpo ciliar. En este sentido es probable que se produzca un aumento de la resistencia arteriolar que proteja de aumentos de la presión intravascular<sup>8</sup>.

Se puede hablar de un sistema de autorregulación del flujo sanguíneo en el cuerpo ciliar que protege y mantiene la perfusión del mismo bajo diferentes circunstancias. Las variaciones en el tono del esfínter precapilar, especialmente en las arteriolas anteriores del CAM, serían las responsables de esta autorregulación.

Se han identificado terminaciones adrenérgicas y colinérgicas en relación con la vascularización del cuerpo ciliar<sup>9,10,11</sup>. Estudios del flujo intravascular con microesferas marcadas demuestran que tras la estimulación del simpático se produce un descenso del flujo



de cuerpo ciliar<sup>15,16,17</sup>. Este mismo efecto se obtiene con fármacos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  simpaticomiméticos.

Esta respuesta es inhibida por fármacos  $\alpha$ -antagonistas, mientras que permanece inalterada con  $\beta$ -bloqueantes<sup>12,13</sup>. La estimulación  $\beta$  no produce alteraciones en el flujo del cuerpo ciliar.

La influencia del parasimpático en el flujo sanguíneo del cuerpo ciliar es algo mas compleja. La estimulación del III par produce la disminución del flujo sanguíneo en el iris, mientras que aumenta en los procesos ciliares<sup>14</sup>. Los mióticos tópicos, como la pilocarpina<sup>16</sup>, aumentan el flujo en el cuerpo ciliar, efecto que es más evidente en los procesos ciliares. Estos diferentes efectos regionales ante la estimulación de receptores colinérgicos indican que la perfusión del lecho vascular del cuerpo ciliar no responde de manera pasiva ante la presión de perfusión de las arterias del CAM.

Parece que los lechos vasculares del iris, del músculo ciliar y los procesos ciliares son capaces de regular su flujo con independencia unos de otros. Esto es posible gracias a las diferencias estructurales de los vasos, así como a las diferentes respuestas que tienen a los neurotransmisores y agentes farmacológicos.

#### 4) Ultraestructura del epitelio ciliar.

El epitelio ciliar esta formado por dos capas celulares, externa pigmentada e interna no pigmentada. Las dos capas celulares están enfrentadas por la porción apical. Sus porciones basales recubiertas por lamina basal, dan al estroma del cuerpo ciliar y a la cámara posterior. Esta peculiar disposición responde a la invaginación que se produce en la vesícula óptica durante el desarrollo embrionario del ojo.

Las células del epitelio pigmentario son cuboidales. La porción basal muy irregular descansa sobre una lamina basal de grosor variable. Estas células contienen gran cantidad de melanosomas y un numero de mitocondrias, RER y aparato de Golgi reducido.

Las células de epitelio no pigmentado de la pars plicata son también cuboidales. Estas tienen profundas invaginaciones en su porción basal, recubiertas por una lamina basal que no las rellena. Carecen de melanosomas pero presentan gran cantidad de mitocondrias, RER y Golgi, indicando una intensa actividad metabólica. Todas estas características están aumentadas en las células del epitelio no pigmentario de la porción más anterior de la pars plicata, sugiriendo que esta región tiene un papel primordial en la producción activa del humor acuoso.

Tanto el epitelio pigmentado como el no pigmentado se hallan interconectados por uniones celulares que controlan el paso de agua, iones y macromoléculas al humor acuoso<sup>17,18</sup>.

Las células epiteliales se hallan unidas por los desmosomas y las uniones tipo "gap".

#### 5) La barrera hematoacuosa del epitelio ciliar.

La función de barrera hematoacuosa del cuerpo ciliar depende de la integridad del epitelio no pigmentado<sup>19</sup>. Cerca de la superficie apical, las células del epitelio no pigmentado están unidas por zónula occludens. Estas uniones junto con la alta concentración de gaps y de zónula adherens forman el llamado complejo de unión apicolateral.

Las zonulae occludens representan una barrera selectiva que permite el paso de pequeñas partículas de solutos y agua a la cámara posterior. Este tipo de uniones contribuyen a mantener un gradiente osmótico y eléctrico a través del epitelio no pigmentado, paso previo a la producción activa del humor acuoso por estas células.

Las uniones estrechas también impiden que los receptores de membrana apicales y basales, que flotan en el fluido mosaico de la membrana celular se desplacen hacia la superficie opuesta de la célula, contribuyendo así a la polaridad del epitelio ciliar.

## 6) Mecanismo de producción del humor acuoso.

Los mecanismos biológicos responsables de la producción del humor acuoso permanecen en parte desconocidos.

El humor acuoso se produce por un mecanismo de secreción activo, aunque una pequeña fracción proviene de la ultrafiltración.

Fue SEIDEL, a principios de siglo, quien intuyó el mecanismo de secreción activa del humor acuoso<sup>20</sup>.

Varios han sido los hechos que han apoyado este mecanismo activo de producción:

- La concentración estable de solutos en el humor acuoso aun con la salida continua del humor acuoso.
- Los índices de entrada y recambio de los marcadores radioactivos en el humor acuoso.
- La alta concentración de ascorbato en la cámara posterior respecto de la cámara anterior y plasma.
- La baja concentración de urea en el humor acuoso<sup>21</sup>.

No es hasta la década de los 50 cuando primero DAWSON<sup>22,23</sup> y posteriormente KINSEY<sup>24,25</sup> intuyen que este proceso de secreción activa depende de una bomba de sodio que tras crear un exceso de sodio en el humor acuoso, transporta agua por difusión.

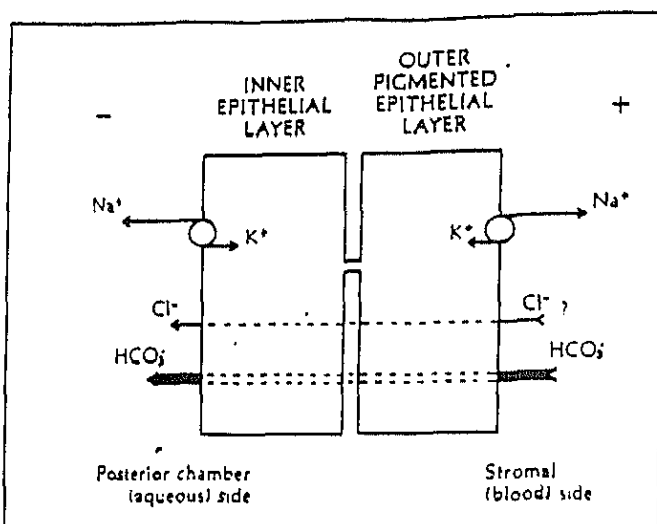


Fig.1 Mecanismo propuesto de formación activa del humor acuoso.

## 7) La bomba ATPasa sodio/potasio.

La ATPasa Na/K es una enzima, aislada por primera vez en 1957 por SKOU en la membrana plasmática de células nerviosas. Se observó que era una enzima que consumía ATP y cuya actividad dependía de las concentraciones de los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$  y  $\text{Ca}^{++}$  a ambos lados de la membrana<sup>26</sup>.

En la actualidad se considera que el transporte activo de iones a través de las membranas celulares es llevado a cabo por una de estas tres enzimas: ATPasa Na/K, ATPasa H/K o por ATPasa Ca.

Estas son las únicas enzimas extramitocondriales que

directamente convierten energía química en trabajo osmótico. De este modo impelidos, por la energía química transformada por estas enzimas los iones son movilizados en contra de un gradiente osmótico<sup>27,28,29</sup>.

La ATPasa esta constituida por una larga cadena polipeptídica unida a dos subunidades alfa y beta. La subunidad  $\alpha$  es hidrofóbica y en ella es donde se libera la energía del ATP. La subunidad  $\beta$  es una sialoglicoproteína hidrofílica.

Su mecanismo de acción parece que depende de la formación de un canal de paso para los cationes y cuya permeabilidad depende de la conformación de las subunidades.

Los cationes pasan por el centro de la enzima. Mientras que la catálisis del ATP es estimulada por la fosforilación covalente de un resto de ácido aspártico del polipéptido. En presencia de  $\text{Na}^+$  la forma fosforilada se estabiliza, mientras que en presencia de  $\text{K}^+$  el fósforo se hidroliza.

Estos cambios conformacionales, en la forma geométrica del canal, son los responsables del movimiento de cationes de un lado a otro de la membrana. La conformación E1 da paso de dentro a fuera y la conformación E2 da paso de fuera a dentro.

La mayor actividad ATPasa en el cuerpo ciliar es del tipo Na/K. La actividad ATPasa Na/K es 30 veces mayor en el epitelio ciliar que en el estroma<sup>30,31</sup>. Esta actividad ATPasa Na/K se localiza en el epitelio no pigmentado<sup>31</sup>. El aporte de energía, por

fosforilación oxidativa, es mas activo en las mitocondrias del epitelio no pigmentado.

Por técnicas histoquímicas, se ha localizado la ATPasa Na/K en la región laterobasal del epitelio no pigmentado. Se piensa que la actividad de la enzima genera un gradiente en los espacios intercelulares. Este alto gradiente osmótico produce el movimiento de agua a favor del mismo, diluyendo el  $\text{Na}^+$ . En definitiva, lo que se genera es un movimiento neto de agua y solutos dentro de la cámara posterior<sup>32,33,34,35,36</sup>.

La papel de la actividad ATPasa en la secreción activa del humor acuoso se ha determinado mediante el uso de inhibidores específicos de su actividad y la medición posterior: del descenso de flujo de humor acuoso, de las diferencias de potencial electroquímico y de la entrada de  $\text{Na}^+$  en la cámara posterior. En hipotermia se observa un descenso del flujo de humor acuoso, de la PIO, y del turnover del Na en la cámara anterior<sup>37,38,39</sup>. El dinitrofenol causa un descenso del 33% del flujo de humor acuoso y recambio del  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ <sup>40</sup>. La ouabaina produce una inhibición del 41% de la actividad ATPasa del cuerpo ciliar y una caída de la PIO del 19%<sup>41,42,43</sup>. La digoxina disminuye el flujo de humor acuoso en un 33% con una caída de la PIO del 14%<sup>43,44</sup>.

Los inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica disminuyen el flujo del humor acuoso. Se cree que este enzima actúa como facilitador de la bomba de  $\text{Na}^+$ , tal vez manteniendo un pH adecuado para que se produzca la excisión de la molécula de ATP. Otras substancias, como aminoácidos o ácido ascórbico, son

secretadas con gasto de energía y mecanismo desconocido. Las moléculas pequeñas probablemente son difundidas o ultrafiltradas.

#### 8) Composición del humor acuoso.

La composición del humor acuoso depende de su producción y de los intercambios metabólicos que se producen a lo largo de su recorrido intraocular. El metabolismo del cristalino no produce cambios apreciables, lo que se puede observar comparando ojos fágicos con afágicos. Los estudios en conejo muestran que la osmolaridad y el pH son iguales en cámara anterior y posterior, pero no así la composición real. Esta diferencia parece deberse a la permeabilidad de los vasos del iris, sobre todo a los compuestos aniónicos.

El humor acuoso en ambas cámaras es levemente hipertónico y ácido ( pH de 7,2 ) con respecto al plasma. Su composición iónica varía entre especies diferentes. El humor acuoso humano tiene un exceso apreciable de ácido ascórbico, quince veces superior al nivel plasmático y una ausencia casi total de proteínas ( 0,02 %, en comparación con un 7 % en plasma ). Tiene exceso de ión Cl, Na y ácido láctico y déficit de glucosa, urea y ácido carbónico. Se encuentran aminoácidos en cantidades variables.



## 9) Factores que afectan a la formación del humor acuoso.

Muchos factores influyen en este proceso y algunos de ellos pueden estar implicados en la regulación de la dinámica del humor acuoso. Entre ellos están el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo, diversas hormonas, el sistema vascular y la actividad metabólica. Véase tabla I.

<b>A. GENERALES</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad</li><li>2. Sueño</li><li>3. Ejercicio físico</li></ol>
<b>B. SISTEMICOS</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Disminución de la tensión arterial</li><li>2. Estimulación simpática</li><li>3. Estimulación diencefálica</li><li>4. Acidosis</li><li>5. Hipotermia</li><li>6. Adrenalectomía</li></ol>
<b>C. LOCALES</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Aumentos de la PIO o Pseudofacilidad</li><li>2. Inflamación uveal</li><li>3. Disminución de la tensión carotídea</li><li>4. Anestesia retrobulbar</li><li>5. Desprendimiento coroideo</li></ol>
<b>D. FARMACOS</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>\beta_2</math> y <math>\alpha_2</math> agonistas</li><li>2. <math>\beta_2</math> y <math>\alpha_1</math> antagonistas</li><li>3. Dopamina agonistas</li><li>4. Activadores de la AMPc</li><li>5. Inhibidores de la anhidrasa carbónica</li><li>6. Opiáceos</li><li>7. Otros</li></ol>

Tabla. I Factores que reducen la producción del humor acuoso.

La producción de humor acuoso parece tener un ciclo a lo largo del día, si bien, existen grandes diferencias interindividuales. La variación mejor establecida es una reducción de casi el 50 % durante el sueño. No se ha comprobado si estas variaciones son secundarias a ritmos circadianos, semejantes a los encontrados con los glucocorticosteroides<sup>45,46,47</sup>.

La formación de humor acuoso varía directamente con la presión sanguínea carotídea. Un descenso en la presión produce un descenso en el flujo y viceversa. La ligadura de la carótida produce una profunda deplección de humor acuoso<sup>48</sup>.

Se había supuesto que el humor acuoso disminuía su producción con la edad. BECKER, mediante fluorofotometría, apoya este concepto tradicional, si bien, en un rango menor del supuesto, siendo de solo un 2 % ( 0,06 l/min ) por década de vida. En realidad el flujo de humor acuoso es un parámetro mucho más estable que la PIO con respecto a los cambios de la edad<sup>45,49</sup>.

La hipotermia produce un descenso en la secreción de humor acuoso. Un descenso en la temperatura corporal de 7° C causa una reducción de la producción del humor acuoso del 50 %. Posiblemente la causa sea el descenso de la actividad metabólica a nivel del cuerpo ciliar.

La inflamación del segmento anterior también causa un descenso en la producción del humor acuoso. Este efecto puede ser secundario a la liberación de prostaglandinas a través de una

barrera hematoacuosa rota. Otros procesos clínicos que tienen el mismo efecto hiposecretor son el desprendimiento de retina, el desprendimiento de coroides y la ciclodíalisis.

El descenso en la osmolaridad plasmática, como sucede tras una rápida ingestión de grandes cantidades de agua, produce un incremento en la producción del humor acuoso. Este efecto se debe probablemente a que la fuerza osmótica empuja el líquido a través del epitelio ciliar, coincidiendo con un transporte activo de  $\text{Na}^+$  aumentado<sup>45</sup>. Un incremento de la osmolaridad plasmática causa un descenso en la formación de acuoso por el efecto contrario y una reducción paralela de la PIO. Esto probablemente sea consecuencia de una pérdida de agua por difusión desde los compartimentos oculares<sup>45,50</sup>.

La adrenalectomía produce un descenso en la producción de humor acuoso<sup>45,46</sup>, al igual que el uso de espirolactona, un inhibidor de la aldosterona<sup>51</sup>. El efecto en ambos casos es muy pequeño. La progesterona y las prostaglandinas producen un incremento en la evacuación del humor acuoso, mientras que estrógenos y corticosteroides producen el efecto contrario.

El aumento de la PIO produce un descenso en la producción del humor acuoso, lo que se denomina pseudofacilidad<sup>52,53</sup>. Este proceso, muy conocido a través de la práctica clínica de la tonografía, tiene una fisiopatología desconocida. Existen algunos receptores nerviosos en el cuerpo ciliar, pero no parecen ser del tipo presión-dependientes<sup>54</sup>. El aumento de PIO produce una reducción en el flujo sanguíneo en el cuerpo ciliar y este pudiera

ser el responsable de la disminución de la secreción del humor acuoso<sup>52,55,56</sup>.

En pacientes con una larga historia de PIO elevada, se objetiva en ocasiones una franca hiposecreción de humor acuoso. No se conoce si este efecto se debe al mismo mecanismo<sup>54</sup>.

Los estudios sobre la acción de fármacos adrenérgicos son numerosos<sup>54,57</sup>, pero los hallazgos no siempre son consistentes. Se aceptan dos mecanismos de acción que son: receptores directos en el epitelio ciliar no pigmentado, que tienen como mediador la adenilciclasa, y receptores vasculares, que regulan la cantidad de flujo por un mecanismo indirecto. De manera general se puede afirmar que la estimulación adrenérgica produce disminución en la producción del humor acuoso<sup>54</sup>.

El efecto de los agentes colinérgicos sobre la producción del humor acuoso no se conoce con precisión. Utilizando diversas técnicas de medida se obtienen aumentos y en ocasiones descensos de la secreción del humor acuoso. Por otra parte producen la vasodilatación a nivel de los procesos ciliares e incremento de la presión venosa episcleral<sup>54</sup>.

## **b. Drenaje del humor acuoso.**

---

El humor acuoso formado en el epitelio ciliar pasa a la cámara posterior, fluye a través de la pupila a la cámara anterior donde se mueve por corrientes de convección generados por la diferencia de temperatura entre la superficie anterior del iris y la cara posterior de la cornea.

El humor acuoso en la cámara anterior y posterior está en continuo intercambio metabólico con el cristalino, con la córnea, con el vítreo, con el iris y cuerpo ciliar.

Después de realizar su función metabólica el humor acuoso sale de la cámara anterior de forma continua por una de las siguientes vías:

1. Vía trabecular, convencional o presión dependiente.
2. Vía uveoescleral, no convencional o presión independiente.

Existen otras vías, que potencialmente pueden tener un papel en el drenaje del humor acuoso, si bien en condiciones normales se considera que su papel es insignificante. Estas serían:

1. Reabsorción del humor acuoso recién formado por los mismos procesos ciliares<sup>59</sup>.
2. Flujo posterior a través de la interfase vítreo-retina.
3. Paso de una porción de agua a través de los vasos del iris por procesos de transporte aniónico<sup>60,61</sup>.

Mientras que la vía trabecular representa el 90% del drenaje del humor acuoso, las vías extracanaliculares dan salida a el resto<sup>58</sup>.

## **Vía trabecular o presión dependiente.**

---

Los tejidos de la cámara anterior ofrecen cierta resistencia a la salida del humor acuoso. Es esta resistencia a la salida, la que constituye la presión intraocular. La proporción en que contribuyen los tejidos de la cámara anterior a la resistencia total a la salida de humor acuoso, está sin establecer. La mayor superficie de menor resistencia se ha de encontrar en la malla trabecular puesto que por ella transcurre casi el 90% del flujo de salida.

### **1) Anatomía y ultraestructura del ángulo iridocorneal.**

La convergencia de la curvatura corneal y del diafragma iridocristaliniano determinan en la periferia de la cámara anterior un ángulo, el ángulo iridocorneal.

Se admiten como límites convencionales del ángulo; por delante, el anillo de Schwalbe, que constituye el extremo periférico de la membrana de Descemet y por detrás, el último pliegue de contracción del iris.

En la vista gonioscópica de un ángulo iridocorneal abierto, se pueden identificar normalmente, la pared anteroexterna o porción

corneoescleral, el vértice del ángulo, y la pared posterointerna.

De la porción más anterior a la más posterior, la cornea, la línea de Schwalbe, la porción anterior de la malla trabecular (no pigmentada), la porción filtrante de la malla trabecular (a menudo pigmentada), el espolón escleral, una banda de cuerpo ciliar y la base del iris.

La línea de Schwalbe está localizada en la porción mas periférica de la córnea donde la membrana de Descemet termina en un anillo de fibras de colágeno curcunferenciales. Algunas veces, el anillo es prominente y protruye en la cámara anterior. En tal caso es llamada embriotoxon posterior y se encuentra a menudo visible a través de la córnea con la lámpara de hendidura, especialmente en la zona temporal del limbo. El anillo también sirve como punto de anclaje de las fibras de la red trabecular.

Incluso cuando la línea de Schwalbe no protruye se puede identificar fácilmente, porque es el sitio de transición del tejido transparente corneal y el tejido translúcido blanquecino de la red trabecular. Es la zona de transición entre la curvatura pronunciada de la córnea y la esclera cuya curvatura es mucho menor.

El borde anterior del cascaron escleral se encuentra excavado por una ranura en la que va a engastar la periferia de la cornea. Esta ranura tiene dos labios:

- Anterior, que va a recubrir progresivamente el tejido corneal superficial.

- Posterior, que forma el séptum escleral, con forma de banda cuneiforme estrecha.

Por detrás del séptum, la esclera forma un rodete anular o espolón triangular al corte. Su vértice se dirige hacia la cámara anterior. Está constituido por una condensación de fibras esclerales de trayecto circular. El espolón delimita con el séptum un surco circular, excavado en la esclera, donde se aloja el canal de Schlemm.

Recubriendo todas estas estructuras se encuentra el trabéculum. La porción mas anterior o porción no filtrante, sobre la corneoesclera hasta el séptum, no esta pigmentado. La porción mas posterior o porción filtrante, que cubre el canal de Schlemm, muestra una pigmentación variable con la edad, estando normalmente bien pigmentada a nivel inferior en adultos siendo también variable en el resto del ángulo.

De todo el espesor de la red trabecular sólo se aprecia la red uveal, con un aspecto de malla con laminillas o cordones y espacios libres.

El límite posterior del trabéculum e inferior del surco escleral, lo marca una arista de tejido colágeno cuyas fibras están dispuestas circunferencialmente. Se denomina espolón escleral y se observa como una banda blanquecina difusa.

Gonioscópicamente y más posterior se observa la región de la banda ciliar y base del iris. Este arranca de la cara anterior del



cuerpo ciliar, que se visualiza como una banda sin pliegues pigmentada con fibras longitudinales que se denomina banda ciliar. La línea de inserción es muy variable de un ojo a otro.

En el adulto, la zona de la raíz, consta de una sola capa de estroma que se extiende hasta el último de los pliegues concéntricos del iris, denominándose ribete marginal de Fuchs. Esta porción del iris, mucho más delgada que el resto, recibe el nombre de receso angular y suele estar parcialmente ocupado por restos de tejido mesodérmico, en forma de pequeñas bandas radiales, conocidos como procesos ciliares.

#### a) Red trabecular en el ojo normal.

Solamente los primates superiores y los seres humanos han desarrollado una red "trabecular" en sentido estricto. Esta consiste en una hoja lamelar que recubre un canal con pared propia (el canal de Schlemm).

En el curso de la evolución de los primates el ligamento pectíneo se ha reducido progresivamente (algún residuo puede encontrarse en los seres humanos), y el cuerpo ciliar se ha "unificado", como resultado de la gran diferenciación del músculo ciliar. Así se ha desarrollado el canal de Schlemm.

La división anatómica y funcional de la malla trabecular en tres o cuatro partes es probablemente resultado de este proceso evolutivo.

## b) Malla trabecular anterior.

La malla trabecular puede dividirse en dos partes. La porción más anterior, se encuentra justo por detrás del limbo corneal, comenzando en la línea de Schwalbe. Esta no tiene contacto con el canal de Schlemm y se conoce como la porción no filtrante de la red trabecular.

Esta parte consiste en tres o cinco cordones recubiertos de pequeñas células trabeculares, que forman una malla muy apretada. Esta porción, está en contacto con los queratocitos de la capas mas posteriores de la córnea. Se ha teorizado sobre la posibilidad de regeneración de estas células de la porción no filtrante por queratocitos<sup>62,63</sup>.

Las células de la porción no filtrante cuando se cultivan en medios celulares se reproducen por división celular.

Se observan cordones celulares en esta porción del ángulo en los ojos de diferentes especies de monos. Estas células son llamadas células operculares<sup>64,65,66</sup>. RAVIOLA<sup>67</sup> llama a estas células operculares, células de la línea de Schwalbe, las cuales presentan una gran cantidad de corpúsculos lamelares. En estudios inmunohistoquímicos recientes se ha visto que entre estas células se encuentran otras con capacidad neurosecretora<sup>68</sup>.

Algunos autores creen que las células de la porción no filtrante proceden de la células endoteliales corneales. Sin embargo morfológicamente, ambos sistemas celulares difieren ampliamente

uno de otro; así las células endoteliales contienen gran cantidad de anhidrasa carbónica, mientras que las células trabeculares no.

En la región no filtrante la membrana de Descemet se continúa por su borde posterior, dividiéndose en lamelas que se continúan con la membrana basal de las células trabeculares. Estudios de inmunofluorescencia con anticuerpos anticolágeno tipo IV han permitido demostrar la existencia de relaciones entre la membrana de Descemet y la membrana subendotelial de los cordones trabeculares.

En la zona de transición, desde la cornea a la porción filtrante de la red trabecular, existen una serie de estructuras peculiares, que fueron descritas por SVEDBERGH y BILL mediante microscopía electrónica. Estos autores diferencian cuatro zonas en el ojo adulto humano<sup>68</sup>. La zona I es la porción posterior de la córnea y la zona IV representa la porción mas anterior del la malla trabecular. La zona II con una anchura de 500 a 1000 micras posee células con un cilio central de 2 a 7  $\mu$  de longitud. En la zona III con una anchura de 150  $\mu$ , las células carecen de cilio y son mas irregulares.

El significado funcional de los cilios posteriores de las células endoteliales no es bien conocido. Se asume que sobre la capa de células endoteliales existe una capa de glicoproteínas y de ácido hialurónico que sería desplazada posteriormente sobre la porción filtrante del trabéculum por los cilios de la zona II.

Esta zona de transición también contiene agujeros, pocillos y

canales generalmente llenos de células y procesos citoplásmicos de células adyacentes. Su significado funcional no está claro. Podrían servir como depósito de células accesorias para la regeneración o reparación.

**c) Malla trabecular filtrante.**

La porción filtrante de la red trabecular recubre la pared interna del canal de Schlemm. Está constituida por tres porciones morfológica y funcionalmente distintas. De la capa mas interna a la mas externa: la malla uveal, la malla corneoescleral y la lámina cribiforme. En la superficie interna de la malla uveal aparecen restos del ligamento pectíneo en forma de cordones radiales que unen la base del iris con la malla trabecular anterior y la córnea. Son los denominados procesos iridianos.

La lámina cribiforme (tejido yuxtacanalicular o malla endotelial) constituye la parte mas externa de la malla trabecular, y está en relación con las células endoteliales del canal de Schlemm.

Está compuesta por una fina red de fibras elásticas y de células similares a fibroblastos elongados ordenados en capas. Las células están embebidas en un material extracelular homogéneo fibrilar con espacios vacíos<sup>69</sup>. Estos espacios vacíos pueden representar vías de paso preferencial a través de la lámina cribiforme hacia la cara interna del canal.

El trabeculum corneoescleral se extiende desde el espolón

escleral hasta la cornea, rellenando el surco escleral. Esta formada por una malla de cordones y placas entrelazadas.

Cada cordón o placa esta formada por un núcleo de fibras de colágeno, fibras similares a las elásticas y sustancia fundamental. Normalmente este núcleo se halla recubierto totalmente por una capa de células endoteliales sobre una membrana basal.

El trabeculum uveal se continúa posteriormente con el cuerpo ciliar y la base del iris. La malla consiste en una aposición de hojas irregularmente dispuestas, que corren radiálmente en su mayoría. Estas laminillas están interconectadas una con otras, formando una vasta red con multitud de poros ovales y redondos. El core de la laminilla esta formado por fibras colágeno con algunas fibrillas elásticas. Estas fibrillas se aponen con mucha menor regularidad que en la malla corneoescleral.

#### **d) Punto de resistencia.**

Los estudios teóricos y experimentales sugieren que la mayor parte de la resistencia a la salida del humor acuoso no esta localizada en los poros y microcanales del endotelio de la pared interna del canal<sup>70</sup>, ni en las porciones uveal o corneoescleral de la red trabecular, sino muy probablemente en la lamina cribiforme<sup>69,71</sup>.

En estudios con marcadores de diferentes tamaños aparecían los marcadores de menor tamaño localizados principalmente en la

lámina cribiforme<sup>72,73,74</sup>. En otro estudio se observó que existía una correlación entre la facilidad de salida y la superficie de los "espacios vacíos" de la lámina cribiforme en íntimo contacto con el endotelio de la pared interna<sup>69</sup>.

Estos espacios vacíos, al microscopio electrónico, probablemente representen vías de salida actuales del humor acuoso. Estas vías de salida en la lámina cribiforme no están interconectadas unas con otras, de tal manera que la pared interna endotelial está dividida en gran número de compartimentos separados unos de otros por células cribiformes y material extracelular. Si el número de estos canales aumentara, el área filtrante real se incrementaría significativamente y la resistencia al flujo de salida disminuiría proporcionalmente.

Es lógico pensar que el delicado sistema fibrilar de la lámina cribiforme -- el plexo cribiforme que está conectado a los tendones de tipo C del músculo ciliar -- podría modificar el diámetro de la lámina cribiforme y así variar el número de espacios vacíos. O en otras palabras la tracción sobre el plexo cribiforme que pueden ejercer los tendones del músculo ciliar, aumentaría el diámetro de la lámina cribiforme, aumentaría el número de espacios vacíos, aumentarían las vías de salida del humor acuoso, y muy especialmente en la porción anterior de la malla trabecular, la cual está a menudo colapsada. Existiría entonces un aumento total del área de filtración, lo que conduce a un descenso en la resistencia al flujo de salida.

#### e) Canal de Schlemm y Canales Colectores.

El canal de Schlemm es un canal circular único o doble incluido en el surco escleral. En secciones sagitales, el diámetro del canal varía desde 350 a 500  $\mu$ <sup>75,76</sup>. El canal no es uniforme en forma y tamaño, y frecuentemente se divide en dos canales separados por un septo.

En su parte más anterior está colapsado con relativa frecuencia, más posteriormente es más ancho presentando en ocasiones extensiones a la malla trabecular, las cuales son llamadas "canales colectores internos de SONDERMANN"<sup>77</sup>.

La capa endotelial de los canales de Sondermann se continua con la del canal de Schlemm. No presentan aperturas a la malla trabecular, siendo estos canales divertículos del canal. Su significado funcional sería incrementar la superficie de filtración en una región donde el diámetro de la red trabecular es máximo.

El canal de Schlemm está cubierto por una capa de células endoteliales, cuya forma varía entre la pared externa y la interna. Las células de la pared interna presentan normalmente una forma alargada, con una longitud media de 160 micras. El número de células de la pared interna es mayor que en la pared externa. Las células de la pared interna están firmemente unidas una con otras por *maculae adherens* y *zonulae ocludens* y en ocasiones por *gap junctions*<sup>78</sup>. Muchas de estas células contienen vacuolas gigantes. Las vacuolas gigantes comunican la región *juxtacanalicular* con la luz interior del canal, por medio de poros o aberturas<sup>74,79,80</sup>.

El numero y tamaño de las vacuolas gigantes depende de la PIO<sup>80,81,82</sup>, aumentando si la presión sube y disminuyendo si la presión descende<sup>83,84</sup>. Las vacuolas gigantes se pueden considerar como estructuras preexistentes que forman canales transcelulares a través de los cuales pasa el humor acuoso al canal de Schlemm.

El espacio intercelular no tiene prácticamente significación en el flujo de entrada de humor acuoso al canal<sup>78</sup>. Estas vías paracelulares sirven para la entrada de macrófagos y otras células en el canal.

La pared interna del canal actua con un mecanismo valvular unidireccional, impidiendo el reflujo de células sanguíneas y de proteínas desde el interior del canal a la red trabecular y cámara anterior<sup>85</sup>.

El endotelio de la pared externa tiene una membrana basal completa. Sin embargo el endotelio de la pared interna apenas tiene restos de membrana basal, pues sufre una regresión durante la diferenciación embrionaria<sup>85,86</sup>.

Desde la pared externa del canal de Schlemm, emergen de 25 a 35 canales colectores, los cuales están conectados con el sistema vascular de la región limbal.

El numero y la forma varia al rededor de la circunferencia del ojo. Como regla son más numerosos nasalmente que temporalmente.



Las aberturas de los canales colectores en la pared externa de canal de Schlemm a menudo muestran unos engrosamientos de forma tórica que podrían dirigir el flujo de acuoso hacia estos colectores<sup>87</sup>.

El canal de Schlemm frecuentemente se bifurca mediante septos y puentes tortuoso y oblicuos. Esta estructura permite que las entradas a los canales colectores permanezcan abiertas con lo que se facilita el flujo continuo de salida.

**f) Cambios de las vías de salida en el glaucoma primario de ángulo abierto.**

Existe gran controversia sobre la localización del punto de resistencia en el GPAA<sup>88,89,90,91,90</sup>.

Algunos autores creen que el punto de mayor resistencia se encuentra mas allá del canal de Schlemm, principalmente en los canales colectores y en las venas del acuoso<sup>93</sup>. Sin embargo los cálculos basados en la ley de POISEUILLE sobre el flujo laminar de un fluido no parecen apoyarlo.

TRIPATHI<sup>79,92</sup> postuló que la causa del glaucoma es un descenso en la vacuolización de la pared interna del canal de Schlemm. FINK, no encontró ninguna diferencia ni en el numero ni en el tamaño de las vacuolas gigantes, poros o espacios intercelulares<sup>32</sup>.

NESTEROV ha desarrollado el concepto de "bloqueo canalicular" en la patogénia del glaucoma de ángulo abierto<sup>94,95</sup>. Considera que la resistencia al flujo de salida de acuoso no está, ni en la pared interna ni en la pared externa, sino en la luz del canal de Schlemm directamente. En su opinión, un colapso del canal es la causa principal.

Por otro lado, en base a los cálculos del flujo a lo largo del canal, MOSES<sup>96,97</sup>, sugiere que el defecto primario en el glaucoma de ángulo abierto es el aumento de la resistencia en la pared interna del canal, con colapso del mismo y obstrucción de los canales colectores como efecto secundario.

CHAUDRY<sup>71</sup> por microscopía electrónica observa en 10 muestras de trabeculectomía en GPAA, un material de origen desconocido que cubre la porción de malla uveal que no se había visto frecuentemente en muestras de autopsias. Este material se pensó que sería el responsable de la reducción en el flujo de salida en estos casos. Estos hallazgos no han sido confirmados por otros autores, argumentándose que durante la cirugía, proteínas plasmáticas podrían entrar a través de la pared interna del canal de Schlemm produciendo tales cambios, como de hecho se comprobó que aparecían tras la paracentesis.

ALVARADO<sup>98</sup> observó una gran disminución en el número de células en la parte interna de la malla trabecular. Según este autor los cambios patológicos en el glaucoma empiezan en la porción interna.

La mayoría de nuestro conocimiento sobre los cambios morfológicos de la malla trabecular en el GPAA se basan en los estudios con microscopía electrónica de transmisión o de barrido de las muestras obtenidas en trabeculectomías, representando siempre estadíos muy avanzados de la enfermedad. Los cambios iniciales de la enfermedad en este tejido apenas si han sido observados.

ROHEN Y WITMER fueron los primeros que describieron acúmulos de material extracelular dentro de la lamina cribiforme y en la capa endotelial del canal de Schlemm, llamándolos "placas"<sup>99,100</sup>. Estos hallazgos también han sido descritos, mas tarde, por RODRIGUES<sup>101</sup>, SEGAWA<sup>102</sup>, y LEE<sup>103</sup>.

Este material extracelular, deriva de la red de microfibrillas elásticas bajo el endotelio del canal de Schlemm, y por esto se denominan SD-placas. (derivado de fibras elásticas)

En los cortes sagitales, se pueden apreciar bandas anchas de material SD, hasta en 90 grados del ángulo, dirigiéndose a la capa endotelial del canal de Schlemm y que se originan en el plexo cribiforme. Estas bandas se consideran fibras de conexión hialinizadas envueltas por material SD. El diámetro de las fibra elásticas de la lámina cribiforme y de la red corneoescleral no cambia significativamente con la edad ni con el GPAA. Por el contrario el numero de placas de material SD varía con la edad y en GPAA.

El material de las placas también se ha descubierto en la pared externa del canal de Schlemm. La cantidad es mayor en los ojos

glaucomatosos que lo que correspondería por edad, pero menor que los observados en la pared interna.

También se ha estudiado si la formación de "placas" ocurre en otros lugares además de alrededor del canal de Schlemm. El material característico de las "placas" se ha visto en los espacios intercelulares de las fibras mas anteriores del músculo ciliar. En esta región también están presentes fibras de tipo elástico. Como quiera que estas fibras están en contacto con el humor acuoso por el flujo uveoescleral, es posible que exista deposito de material extracelular SD.

En el iris donde normalmente no existen fibras de tipo elástico, no se encuentra material de placas<sup>104</sup>.

Por otro lado, es posible que ciertos factores influyan en las células de estos tejidos y los cambios vistos en el material extracelular sean secundarios a cambios celulares.

En los casos de GPAA se ha encontrado lo que se denomina "matriz vesicular", lo que indica degeneración celular<sup>105</sup>. Esta matriz vesicular se ha encontrado así mismo en el endotelio vascular en enfermedades como hipertensión renal o arteriosclerosis.

En las muestras de trabeculectomía de GPAA se ha encontrado matriz vesicular en la lamina cribiforme y en la capa yuxtacanalicular. Las vesículas no lisosomiales son normalmente mayores de tamaño y representan probablemente restos citoplasmáticos de células trabeculares y cribiformes.

Las vesículas lisosomiales con un alto contenido en enzimas, se pueden considerar como bolsas explosivas que podrían dañar seriamente el material extracelular de esta región. La gran cantidad de colágeno atípico y las placas de material SD, podría ser el resultado de dicha acción enzimática<sup>105</sup>.

Una pérdida celular ha sido descrita por ALVARADO en muestras de trabeculectomías de GPAA<sup>98</sup>. La pérdida celular es similar pero en mayor grado a la que se observa con la edad. Las curvas de pérdida celular en ojos no glaucomatosos y glaucomatosos corren paralelas una a otra desde el nacimiento. Se piensa que existiría una base congénita para el GPAA por la que el posible paciente de GPAA presentaría un número disminuido de células desde el nacimiento. El índice de pérdida celular con la edad sería el mismo, pero más tarde a lo largo de la vida, se podría producir una deplección "crítica" de la población celular trabecular, dando como resultado una fusión de la porción mas interna de la red trabecular con la pérdida parcial consiguiente de canales de salida del acuoso<sup>106</sup>.

## 2) Fisiología de la vía trabecular.

En la actualidad se considera que la entrada del humor acuoso en el canal de Schlemm se produce por canales transcelulares<sup>107,108,109,110</sup> y no por los espacios intercelulares<sup>111</sup>. Estos canales transcelulares en las células endoteliales de la pared interna del canal de Schlemm aparecen como invaginaciones en la cara externa. En otras ocasiones son las vacuolas gigantes las que se

funden con las invaginaciones.

El proceso de formación de canales es un proceso dinámico dependiente de la presión en la cámara anterior y no depende de procesos activos con consumo de energía.

Los canales transcelulares no suponen ninguna resistencia al paso del humor acuoso ni a las macromoléculas que se hallan en él. La resistencia al paso del humor acuoso se produce en la región yuxtacanalicular del trabéculum. Existe un estrechamiento de la malla trabecular según se aproxima a la pared interna del Schlemm<sup>112</sup>. Esta disposición actúa como un válvula antirreflujo, pues facilita el paso hacia el interior pero se opone a la salida desde el canal.

Los movimientos de fluidos a través de la vía convencional obedecen a las leyes de fluidos de manera pasiva. Sin embargo los procesos de síntesis, multiplicación, fagocitosis, contracción son actividades biológicas de las células endoteliales que son de un valor crucial en el buen funcionamiento, y que se ven influenciados por sus respuestas a fármacos, hormonas y neurotransmisores.

La malla trabecular es una vía con intensa actividad biológica que conduce y modula el flujo pasivo del humor acuoso.

Los diferentes efectos de los agentes químicos sobre la malla trabecular parecen depender de la especificidad de interacción que presenten por los grupos sulfidrilos<sup>113,114,115</sup> de la membrana de las células endoteliales de la malla trabecular y canal de Schlemm. La

inhibición de la glucólisis y el metabolismo productor de energía no parece explicar los efectos funcionales sobre la salida del humor acuoso. Sus efectos dependen de la variación morfológica de las células.

En condiciones de hipoperfusión de la malla trabecular se observan cambios estructurales de la malla, con una densificación de la malla trabecular por activación de las células endoteliales y producción de un gran cantidad de matriz extracelular en la lamina cribosa<sup>116,117,118</sup>.

### 3) Modulación de la vía Trabecular

La malla trabecular del primate está muy escasamente innervada. Algunas fibras aisladas se han identificado, pero siempre en la región mas posterior del ángulo iridocorneal en relación con el tejido uveal posterior. No parecen tener relación con la salida del acuoso<sup>119,120,121,122</sup>.

Existen receptores  $\beta$  adrenérgicos en el endotelio trabecular, pero no están innervados sino que responden a las catecolaminas libres en la cámara anterior<sup>123,124,125</sup>. El maleato de timolol no parece influir en la salida, por lo que se piensa que la malla carece de un tono adrenérgico intrínseco.

Recientemente mediante estudios inmunohistoquímicos se han localizado una banda de agrupaciones de células con actividad neuroendocrina<sup>126</sup>, en la malla trabecular anterior.

La inserción del músculo ciliar en el espolón escleral y en la porción mas interna y posterior de la malla trabecular da lugar a que la acomodación, la estimulación del tercer par craneal, y los fármacos colinérgicos ya sea tópica, sistémica e intracamerularmente produzcan un descenso en la resistencia a la salida del humor acuoso; así como que los antagonistas colinérgicos y los bloqueantes del tercer par produzcan aumento de la resistencia. Todos los hallazgos sugieren que la contracción del músculo ciliar produce una alteración mecánica en la configuración de la malla trabecular que disminuye la resistencia<sup>127,128,129,130,131,132</sup>.

La administración de adrenalina tópica o intracamerular produce un aumento de la facilidad de salida. No se conoce como actua la adrenalina. Se ha visto que actua sobre receptores  $\alpha$  adrenérgicos produciendo dos tipos de mediadores, AMPc y PG. Sin embargo se desconoce su mecanismo y el lugar en el que induce el aumento de la facilidad de salida. La adrenalina modifica el tono del músculo liso del iris y del cuerpo ciliar<sup>133,134</sup>, el tono de los vasos intraoculares y extraoculares<sup>135,136</sup> y puede tener un efecto directo sobre la células del endotelio trabecular<sup>137</sup>. Estos mecanismos de acción no son excluyentes y la acción de la adrenalina podría deberse a una sumación de acciones a diferentes niveles.

El AMPc intracamerular y sus análogos cíclicos producen una caída de la presión intraocular por efecto sobre la facilidad de salida de la malla trabecular<sup>138,139</sup>.

Los corticoides tanto tópicos como sistémicos pueden inducir un aumento de la presión intraocular en individuos susceptibles,



aparentemente por un descenso en la facilidad de salida<sup>140,141</sup>. Se han identificado receptores para los corticoides en la células endoteliales trabeculares<sup>142,143</sup>. El mecanismo por el que se produce un aumento de la resistencia no es bien comprendido. Los dos mecanismos por los que pueden actuar los corticoides son :

1. Modulación en la síntesis de ácido hialurónico, carbohidratos, proteínas y colágeno en la malla trabecular<sup>144,145</sup>.
2. Modulación en la síntesis de prostaglandinas sintetizadas por estímulo  $\alpha$  adrenérgico en las células endoteliales trabeculares<sup>146</sup>.

FARMACO	Salida de humor acuoso
$\beta$ -antagonista	=
$\alpha$ -agonistas	↑
Agonistas Colinérgicos	↑↑↑
Antagonistas Colinérgicos	↓
AMPc	↑↑
Corticoides	↓↓
Prostaglandinas	=

Tabla II Acciones conocidas de los diferentes farmacos sobre la vía trabecular.

Las prostaglandinas son sintetizadas por la células endoteliales de la malla trabecular humana, por lo que podrían jugar un papel en la regulación fisiológica de la salida del humor acuoso<sup>146</sup>. Sin embargo, el importante descenso de la PIO que causa la administración exógena de la  $PGF2\alpha$ <sup>147,148</sup> no parece ser resultado de un aumento de la salida trabecular<sup>149</sup> sino uveoescleral<sup>150</sup>. Es posible que las PG, dadas las bajas dosis que se requieren actúen como un segundo mensajero regulando la salida por la vía uveo-

escleral.

La salida por el trabéculum del humor acuoso es un proceso que puede ser alterado por múltiples agentes farmacológicos. Algunos de estos agentes farmacológicos, como las citokalasinas<sup>151,152</sup> o los quelantes del calcio o el magnesio<sup>153,154</sup> producen alteraciones en la salida por modificaciones en la estructura. Mientras que otro como la pilocarpina afectan la facilidad de salida de forma secundaria, por contracción del músculo ciliar<sup>155,156</sup>. Otros agentes que actúan sobre la facilidad de salida son: las catecolaminas, la alfaquimiotripsina, la ergotamina<sup>157,158</sup>, y la angiotensina<sup>158</sup>.

### **Vía uveoescleral o presión independiente.**

---

El flujo de salida uveoescleral apenas alcanza el 30% del flujo total de salida del humor acuoso de la cámara anterior. La contribución a la resistencia a la salida parece ser pequeña en condiciones normales si bien pueden existir determinadas patologías que contribuyan, por alteración de esta vía a un aumento de la presión intraocular.

#### **1) Anatomía y ultraestructura de la vía uveoescleral.**

BILL (1965) refiere que tras la inyección de albúmina marcada en cámara anterior, esta aparecía en la esclera<sup>159,160</sup>. Esto fue interpretado como una evidencia de salida de humor acuoso

por una vía no trabecular, siendo llamada vía uveoescleral.

El humor acuoso discurre a través de la base del iris y la cara anterior del músculo ciliar, del tejido conectivo que une las fibras musculares, al espacio supracoroideo, y de ahí atraviesa la esclera o perivascularmente por los canales emisarios<sup>160</sup>.

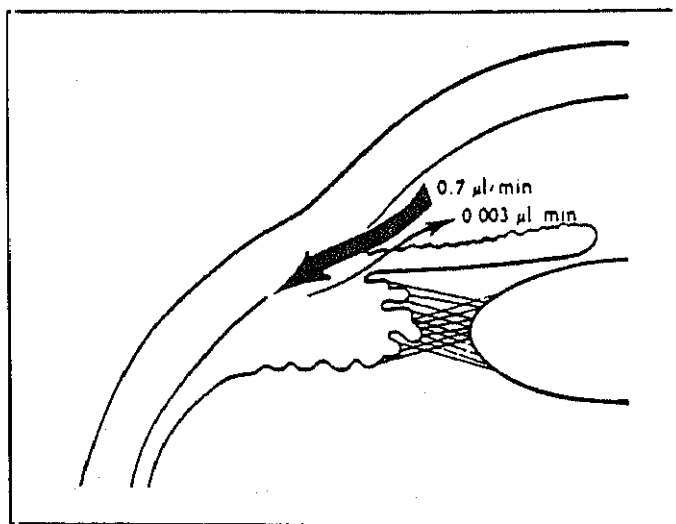


Fig.2 Flujo bidireccional de la cámara anterior y el espacio supracoroideo.

Se ha comprobado que no existen barreras epiteliales entre la cámara anterior y el espacio supraciliar. Por esta razón, se puede deducir que la salida desde la cámara anterior al espacio supraciliar depende de la permeabilidad del músculo ciliar.

Las fibras longitudinales del músculo ciliar se insertan posteriormente en un tejido conectivo entre la coroides y la esclera. El espacio intermuscular está lleno de un tejido conectivo laxo y sustancia fundamental, que se continúa con el espacio

supracoroideo, formando un espacio virtual<sup>161</sup>.

La esclera es un tejido conectivo denso con gran cantidad de fibras colágenas firmemente dispuestas con escasos fibroblastos. En la esclera existen múltiples perforaciones para el paso de vasos y nervios. Alrededor de estos vasos sanguíneos y nervios existe cierta cantidad de tejido conectivo laxo.

Si bien en el ojo no existen verdaderos linfáticos, se ha sugerido que todo este tejido conectivo laxo actuaría como un sistema linfático ocular<sup>162</sup>.

## 2) Fisiología de la vía uveoescleral.

No existe en la actualidad un método clínico válido de medida de flujo uveoescleral. La fluorofotometría permite medir el flujo del humor acuoso en la cámara anterior. El flujo por la vía trabecular puede ser calculado por la facilidad de salida determinada previamente por tonografía, la PIO y la presión episcleral. La diferencia entre el valor total obtenido por fluorofotometría y el calculado por la facilidad de salida nos dará una aproximación teórica al valor del flujo uveoescleral. Sin embargo, los errores de cada una de las técnicas, en cada una de las medidas se van sumando haciendo los resultados difíciles de creer.

Los valores del flujo de salida por la vía uveoescleral en las diferentes especies se ve en la tabla III. Los valores obtenidos en el ojo humano fueron obtenidos en dos ojos enucleados por melanoma maligno de polo posterior. En todos los trabajos se

ESPECIES	FLUJO UVEOESCLERAL $\mu\text{l}/\text{min}$
Ratón	0.1
Gato	0.4
Perro	0.5
Mono Vervet	0.2-0.6
Mono Cynomolgus	0.3-1.0
Humana	0.2

Tabla III Valores de la facilidad de salida uveoescleral en diferentes especies.

realizó la medida con métodos invasivos mediante medida de trazadores en supracoroides tras la infusión continua en cámara anterior a presión constante.

La facilidad de salida por la vía uveoescleral no es dependiente de la PIO<sup>163,164</sup>. BILL al aumentar la presión de perfusión en la cámara anterior de 12 a 22 mmHg obtuvo una elevación del flujo uveoescleral de 0.44  $\mu\text{l}/\text{min}$  a 0.63  $\mu\text{l}/\text{min}$ , cambio que no tenía significación estadística<sup>163</sup>. De igual forma BILL estudió el valor del flujo a presiones extremas, demostrando que a 35 mm Hg el flujo no aumentaba significativamente, mientras que si disminuía la presión de perfusión a 2 mmHg el flujo caía marcadamente a 0.15  $\mu\text{l}/\text{min}$  y si la presión era de 1.5 mmHg el flujo era de 0.05  $\mu\text{l}/\text{min}$ <sup>52</sup>. Todo lo cual nos permite afirmar que la vía uveoescleral es presión independiente salvo en la hipotensión marcada.

La ciclodíálisis elimina la barrera para el trazador entre la

cámara anterior y la supracoroides observándose entonces que la salida es presión dependiente<sup>165</sup>.

La razón por la que el flujo de salida por esta vía no convencional permanece inalterado con los cambios de presión intraocular no se conoce. Probablemente la diferencias de presión entre la cámara anterior y el espacio supracoroideo permanezcan constantes, salvo en la hipotensión marcada.

La referencia al flujo uveoescleral como un porcentaje absoluto del flujo total es un error ya que el flujo uveoescleral no depende de la PIO, mientras que el flujo trabecular si depende. Así a 20 mmHg el porcentaje de flujo uveoescleral será menor que a una presión similar a la presión venosa episcleral. En el primer caso el flujo total de salida corresponderá mayoritariamente al flujo trabecular y el porcentaje para el flujo uveoescleral será muy pequeño. Mientras que en el otro supuesto el flujo de salida trabecular será mínimo, siendo el porcentaje del flujo de salida uveoescleral muy grande.

Por otra parte el flujo uveoescleral a una PIO dada, varía entre especies por lo que no se puede extrapolar resultados. Así en el mono, que es la especie mas utilizada y en la que se han realizado el mayor numero de experimentos, el flujo uveoescleral representa del 30 al 65% del flujo total. En humanos se ha realizado la medida en ojos enucleados por melanomas de polo posterior y series muy cortas estimase el flujo uveoescleral en un 10% del flujo total.

El efecto de diferentes fármacos sobre la vía uveoescleral en

FARMACOS	EFEECTO
Atropina	↑↑↑
Pilocarpina	↑↑↑↑
Norepinefrina	-
Epinefrina	↑↑
Isoproterenol	↑
Prostaglandinas PGF2 $\alpha$	↑↑↑

Tabla IV Efectos de los diferentes farmacos sobre la vía uveoescleral del mono.

ojo de mono se indica en la tabla IV. La modificación en el tono del músculo ciliar tiene un efecto muy grande sobre el flujo uveoescleral lo que sugiere que el músculo ciliar es el punto de resistencia en la vía de salida uveoescleral. El efecto de los fármacos parece ser el mismo en los seres humanos<sup>166</sup>.

Especial importancia tiene el estudio del comportamiento de la vía uveoescleral en la enfermedad ocular. En la ciclodíálisis se observa un gran aumento de la salida por esta vía<sup>167</sup>. De igual manera la sección experimental del tendón escleral del músculo ciliar produce una gran hipotonía. En aquellas enfermedades como la iridociclitis y el desprendimiento coroideo que suponen un aumento de los espacios intersticiales de las fibras musculares ciliares cabe esperar un aumento de la salida uveoescleral<sup>168,169</sup>.

### c. Modelo hidrodinámico de la cámara anterior.

---

El modelo hidráulico simplista, representado por la clásica ecuación de GOLDMAN, considera el flujo del humor acuoso como un hecho pasivo, sin gasto de energía, en el que el movimiento del humor acuoso es producto de una diferencia de presiones entre la PIO y la presión venosa episcleral.

Siendo: el gradiente de presión

$$dP = PIO - P_{ve}$$

el flujo:

$$F = C_{tra} (PIO - P_e)$$

Si bien esta relación es cierta corresponde a una simplificación.

Tendríamos que tener en cuenta:

$F$  = flujo ( $\mu l \cdot min^{-1}$ )

$F_i$  = flujo total de entrada

$F_s$  = flujo de entrada por secreción activa

$F_t$  = flujo de entrada por ultrafiltración

$F_{out}$  = flujo total de salida

$F_{tra}$  = flujo de salida por vía trabecular

$F_u$  = flujo de salida por vía uveoescleral

$P$  = presión (mmHg)

$PIO$  = presión intraocular

$P_e$  = presión venosa episcleral

$R$  = resistencia de salida ( $mmHg \cdot min \cdot \mu l^{-1}$ )

$C$  = facilidad de salida ( $\mu l \cdot min \cdot mmHg$ )



$C_{tot}$  = facilidad al flujo de salida total

$C_{tra}$  = Facilidad de salida de la vía trabecular

$C_u$  = facilidad de salida de la vía uveoescleral

$C_{ps}$  = facilidad de entrada o pseudofacilidad

Donde se han de cumplir:

$$F_i = F_s + F_f$$

$$F_{out} = F_{tra} + F_u$$

$$C_{tot} = C_{tra} + C_u + C_{ps}$$

$$F = F_i = F_{out}$$

La ecuación de GOLDMAN considera que el humor acuoso sale unicamente por el trabeculum sin hacer referencia al espacio intersticial del músculo ciliar como vía diferente, y con un comportamiento diferente ante el gradiente de presión. Mientras que la vía trabecular, ante un aumento de presión aumenta el flujo de salida, la vía uveoescleral permanece constante por encima de 7 mmHg.

Por otro lado, la ultrafiltración es un componente de la formación del humor acuoso presión dependiente. Este fenómeno es cuantificable por tonografía o por perfusión constante y se denomina pseudofacilidad, porque en la tonografía la disminución en la ultrafiltración causada por el aumento de la PIO semeja un aumento de la facilidad de salida<sup>1170,171,172</sup>. Si bien al principio se consideró que la pseudofacilidad podría representar entre el 15% y el 35% del total<sup>172,173</sup>. En la actualidad mediciones del flujo de entrada por dilución de isótopos en cámara anterior muestran que la pseudofacilidad podría ser de 0.02  $\mu$ l/min/mmHg lo que representaría no mas

del 5 - 10% de la facilidad de salida total<sup>174</sup>. Todo lo cual concuerda con el papel predominante que representa la secreción activa en la formación del humor acuoso y que no se ve afectada por las presiones intraoculares<sup>175,176,177</sup>.

Otro hecho observado es que la facilidad de salida trabecular no es completamente independiente de la presión intraocular y de la presión venosa episcleral. En seres humanos la facilidad de salida trabecular disminuye entre 1% o 2% por cada mmHg que aumenta la presión intraocular<sup>178</sup>. Este hecho se ha relacionado con el colapso que puede sufrir el canal de Schlemm<sup>179,180</sup>. Y por otro lado un aumento de la presión venosa episcleral puede causar un aumento de la facilidad de salida trabecular por apertura de los segmentos colapsados de la vía de drenaje<sup>179,180</sup>. Sin embargo la presión intraocular aumenta cuando aumenta la presión venosa episcleral, pero este aumento no será exactamente de un mmHg por cada mmHg de la presión episcleral<sup>130</sup>.

Este complejo modelo hidrodinámico está diseñado para el ojo normal. La múltiple patología del ángulo iridocorneal del cuerpo ciliar y de la cámara anterior altera todo este equilibrio por variaciones, en uno o generalmente en varios de estos parámetros, cuya aparición y recuperación en el tiempo es variable.

El glaucoma sería la patología en la que todas estas relaciones se alteran. La principal alteración encontrada en las formas primarias de ángulo abierto ha sido un aumento de la resistencia a la salida en la malla trabecular, si bien, podrían encontrarse otros parámetros alterados, como el cierre de la vía uveoescleral<sup>181</sup>.

## **2) Métodos de medida de la dinámica del humor acuoso.**

---

### **a) Métodos de medida de la formación del humor acuoso.**

Existen múltiples métodos de medida de la formación del humor acuoso. Todos ellos se pueden agrupar en:

1. Métodos que miden la dilución de un trazador en la cámara anterior.
2. Métodos que miden los diferentes parámetros hidrodinámicos para realizar cálculo indirecto del flujo de entrada.

Cualquiera de estos métodos pueden ser invasivos o no invasivos, y en todos ellos, el flujo de entrada del humor acuoso se obtiene de manera indirecta. Todos estos métodos tienen cierta correlación entre sí, si bien, los valores absolutos pueden reflejar ciertas diferencias.

#### **1) Métodos que utilizan trazadores.**

Los trazadores que se utilizan pueden ser de tres tipos:

1. Colorantes
2. Sustancias marcadas con radioisótopos
3. Macromoléculas

Los trazadores pueden ser introducidos de una manera

invasiva, mediante la inyección directa en la cámara anterior o por vía sistémica.

La inyección directa en cámara anterior permite medir la variación de concentración a lo largo del tiempo. Este método asume que el lavado del trazador de la cámara anterior se produce en su totalidad por efecto del flujo de salida y no existe pérdida del trazador por difusión a los tejidos de la cámara anterior. Otra fuente de error de este método es la rotura de la barrera hematoacuosa en la paracentesis<sup>182</sup>, requerida para introducir el trazador o para medir la concentración.

Otro método algo mas fisiológico sería la introducción de la sustancia trazadora por vía sistémica. Esta sustancia debe ser permeable a la barrera hematoacuosa. Se ha de producir una alta concentración en la corriente sanguínea de manera que alcance el ojo, y ha de mantener un gradiente plasma-cámara anterior prolongado en el tiempo. Este trazador debe desaparecer rápidamente de la sangre. Cuando la concentración en la sangre es baja y la concentración en la cámara anterior permanece estable se procede a medir el aclaramiento del trazador de la cámara anterior, por efecto de lavado del nuevo humor acuoso formado. Esta técnica presupone que la cantidad de trazador que escapa por otras vías es desechable.

Para este segundo método se utilizan dos tipos de trazadores que tienen las características precisas para llevar a cabo la medición: la fluoresceína y el ácido Para-amino-hipurico.

Cuando se utiliza el ac PAH la medición de la concentración en la cámara anterior ha de ser invasiva<sup>183</sup>.

Cuando se utiliza la fluoresceína como trazador, no es necesaria la paracentesis. La fluoresceína que al ser estimulada por una luz azul emite una luz verde, permite la medición de la concentración de fluoresceína en la cámara anterior por la cuantificación de luz emitida. Ello permite su realización in vivo y en el ser humano. Esta técnica fue desarrollada por primera vez por GOLDMAN<sup>184</sup>.

Un forma combinada de las dos anteriores sería la introducción directa en la cámara anterior del trazador de una manera no invasiva. Esto fue conseguido por MAURICE Y JONES mediante la iontoforesis de fluoresceína en la cámara anterior a través de la córnea<sup>185</sup>. La iontoforesis consiste en crear una pequeña corriente iónica en la córnea la cual favorecería el paso de la fluoresceína a cámara anterior. Hoy en día la fluoresceína se introduce en la cámara anterior por simple instilación en saco conjuntival y difusión de la misma a la córnea y cámara anterior. En este método se deja un tiempo para que el paso de la fluoresceína se complete a cámara anterior y entonces, se realizan las mediciones del trazador en distintos momentos.

HOLMES basándose en la dilución de la fluoresceína en la cámara anterior mide la formación del humor acuoso por la burbuja que crece en el borde pupilar de humor acuoso neoformado sin trazador<sup>186</sup>. Este método requiere medición de la burbuja mediante la toma de múltiples fotograffas de cortes de la cámara

anterior. La superficie de cada fotografía se integra para calcular el volumen de la burbuja. Normalmente se realizan dos series de fotografías con una separación de 15 segundos y se mide la variación en el tiempo de la burbuja. La pupila debe estar en miosis y se ha de utilizar un luz muy potente, no conociéndose la influencia de estos dos factores en el valor calculado.

Se han desarrollado métodos para visualizar de forma directa el volumen del humor acuoso formado. El método de SMITH-LEBER-NIESNAMOFF consiste en la canulación de ojos en los que se mantiene una PIO constante. Se bloquean las vías de salida mediante la inyección de suero intracamerular y finalmente se inyecta una burbuja de aire. El flujo hacia cámara anterior se mide determinando el desplazamiento de la burbuja en un capilar calibrado que se sitúa fuera del globo.

## 2) Métodos indirectos de calculo del flujo de humor acuoso.

El otro gran grupo de métodos para la medida de la formación del humor acuoso se basan en la medida de los parámetros físicos de la formula de Goldman.

$$F = C (PIO - Pe)$$

El flujo se calcula a partir del coeficiente de facilidad de salida, la presión intraocular y la presión venosa episcleral. Este método está basado en la medida de la facilidad de salida por alguno de los métodos que analizaremos a continuación.

## **b. Métodos de medida de la facilidad de salida trabecular.**

---

Al igual que en la medida del flujo de entrada o producción del humor acuoso se pueden emplear métodos invasivos o no invasivos. En clínica nos interesaran especialmente los no invasivos.

Los métodos disponibles son:

1. La perfusión a presión constante.
2. La tonografía
3. El cono de succión

### **1. La perfusión a presión constante**

El ojo enucleado o vivo es canulado, y volúmenes de líquido conocido son inyectados a presión conocida<sup>187</sup>. La facilidad de salida es calculada por la formula de Goldman.

En el ojo enucleado la PIO es de 0 mmHg. Se ha de tener en cuenta los importantes artefactos derivados de la introducción de la cánula en la cámara anterior y de la no perfusión sanguínea. Sin embargo los valores que se obtienen in vitro concuerda con los valores obtenidos in vivo. Y ambos valores concuerdan con los valores obtenidos por tonografía y mediante el cono de succión.

## 2. La tonografía.

La tonografía se basa en la aplicación de una presión sobre el ojo aumentando la PIO. SCHIOTZ observó que la tonometría repetida en un corto espacio de tiempo originaba un descenso de la PIO<sup>188</sup>. En 1950, GRANT describió la técnica de la tonografía para evaluar el descenso de la PIO en relación con la aplicación de un peso sobre la cornea<sup>189</sup>. GRANT ideó un tonómetro electrónico conectado a una tira de papel que recoge los valores de la PIO en cada momento. El registro muestra una gráfica donde la PIO desciende desde el valor inicial con el tiempo.

La PIO disminuye cuando cierta cantidad de acuoso es expulsada del ojo ( $dV$ ). Cuanto mayor es la presión ( $P$ ) que se ejerce sobre el ojo y durante más tiempo ( $T$ ) mayor será el volumen que se pierde.

$$dV \propto dP \cdot T$$

Esta proporción se convierte en una ecuación cuando se añade la constante de Grant.

$$dV = C \cdot dP \cdot T$$

$$C = \frac{dV}{dP \cdot T}$$

Cuando el tonómetro se coloca sobre el ojo la presión intraocular aumenta desde la  $P_o$  inicial a la presión con tonómetro  $P_t$ . El grado en que aumenta la PIO depende del peso que se



apoye en la cornea. Mientras el tonómetro esta apoyado, el humor acuoso es obligado a salir. La presión va disminuyendo hasta la Pf final, a los 4 minutos. Se asume que la media de la presión durante la prueba constituye el gradiente de presión que fuerza la salida del acuoso. Igualmente se supone que la variación en el volumen (dV) es equivalente al aumento de indentación del émbolo del tonómetro al final de la prueba. Hay que tener en cuenta que la variación en la indentación da la variación en el volumen y por las tablas de FRIEDENWALD la variación en la PIO.

Así se han desarrollado tablas basadas en la formula de GRANT.

$$C = \frac{dV (\mu l)}{4 \text{ min} \cdot (P_{tav} - P_o)}$$

En la que la  $P_{tav}$  es la presión media durante la tonografía.

Esta formula presupone que:

- la rigidez escleral es igual en todos los ojos.
- Al colocar el tonómetro sobre el ojo no hay variación en el volumen sanguíneo intraocular, ni en la presión venosa episcleral, ni en la producción de humor acuoso.
- La facilidad de salida no se altera por el aumento de presión causado por el tonógrafo.

Ninguna de estas presunciones es del todo verdad. Por lo que la formula debería ser:

$$C = \frac{dV_s + dV_c + dV_B + F_{IT}}{4 \text{ min}} (P_{Iav} - P_v)$$

Donde:

- $dV_s$  es el cambio de volumen debido a la distensión del ojo,
- $dV_c$  es la variación de volumen por la indentación,
- $dV_B$  el cambio en el volumen sanguíneo ocular,
- $F_{IT}$  el cambio en la secreción del acuoso en el tiempo,
- $P_v$  la presión venosa episcleral con la indentación.

La distensión del volumen ocular durante la tonografía no es uniforme en todos los ojos. El grado de resistencia a la distensión del ojo o rigidez ocular va a afectar a la escala de medida del tonómetro de Schiotz para una presión dada. Para cada ojo puede ser calculado un coeficiente de rigidez ocular. Normalmente las tablas de tonografía se basan en un coeficiente normal de rigidez de 0.0215. Cuando la rigidez es menor, la tonometría con Schiotz subestima la verdadera presión intraocular y la C estimada tiene un valor falsamente bajo.

Normalmente la rigidez escleral se calcula antes de la tonografía por comparación de los valores de la tonometría con pesas diferentes. En los tonógrafos electrónicos se ajusta el valor de la PIO a la rigidez escleral calculada.

El volumen sanguíneo intraocular cambia cuando se apoya el tonómetro en el ojo por efecto de la presión del mismo, que aumenta la resistencia arterial y la salida venosa del ojo. Este es un factor de error de la C calculada por tonografía pero no se ha podido encontrar una manera práctica de medir esto en el ojo

humano vivo<sup>190</sup>.

La presión venosa episcleral aumenta una media de 1.25 mm Hg con el tonómetro de indentación en el ojo. Si bien esta variación no es la misma en todos los ojos, las tablas introducen este factor de corrección<sup>191,192</sup>.

Otro fenómeno que se piensa ocurre durante la tonografía es la pseudofacilidad o la disminución en la ultrafiltración de humor acuoso inducida por el aumento de PIO. La disminución de la entrada de humor acuoso en la cámara anterior aumenta el valor del cambio de volumen en la cámara anterior durante la tonografía. Por ello, la C debe ser considerada como la suma de la facilidad de salida trabecular y la pseudofacilidad. El valor real de la pseudofacilidad se ha estimado en el 5% - 20% de la facilidad de salida total<sup>187</sup>.

Por ultimo, muchos estudios han demostrado que el valor de C depende de los niveles de presión intraocular<sup>193,194</sup>. La facilidad de salida disminuye cuando los niveles de PIO se elevan.

Los valores normales de la C en individuos sanos es de 0.15 - 0.34  $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ <sup>195,196</sup>. Los estudios en muestras amplias han demostrado su validez<sup>197,198</sup> como parámetro relativamente objetivo del estado de la salida trabecular. Así como, la comprobación mediante la técnica de infusión continua a presión constante con la que tiene una buena correlación<sup>199</sup>.

### 3. Cono de succión.

Teóricamente la aplicación de un cono de succión sobre el área perilimbal ocluye las venas episclerales y con ello la salida de humor acuoso por vía trabecular del ojo<sup>200</sup>. La PIO sube rápidamente al aplicar la succión. Por el análisis de la elevación de la PIO y descenso subsiguiente al retirar la succión se pueden calcular la producción y la facilidad de salida trabecular del humor acuoso. Cuanto mas rápida se produzca la subida de la PIO, mayor será la producción del humor acuoso y cuanto mas rápida sea la caída al retirar la succión mayor será la facilidad de salida.

Este método también produce una gran cantidad de artefactos de los cuales los mas importantes son:

- La variación en la producción de humor acuoso que causa en el tiempo.
- La modificación en la vía de salida<sup>201</sup>.

Pese a que el valor obtenido es similar al tonográfico, esta prueba tiene una mayor variabilidad<sup>186</sup>.

### **c. Métodos de medida de la facilidad de salida uveoescleral.**

---

La forma más común de medir el flujo de salida uveoescleral es mediante la perfusión de la cámara anterior con un trazador durante un período de tiempo limitado in vivo. La cámara anterior es entonces limpiada de trazador y el ojo enucleado. La cantidad de trazador recuperado de los tejidos nos da el volumen de humor acuoso que salió por ese tejido.

Los trazadores marcados con isótopos se han demostrado como los mas adecuados para este tipo de medidas. También da buen resultado la fluoresceína unida covalentemente con una macromolécula<sup>167</sup>.

Se supone que el trazador encontrado en la úvea y esclera ha entrado por flujo a través de los espacios del músculo ciliar y no por difusión. Por este motivo el agua pesada no puede ser utilizada, pues su paso es mayor o igual por difusión que por movimiento del humor acuoso.

El tiempo de infusión del trazador es también importante, pues a partir de un determinado tiempo el trazador se pierde por las venas vorticosas, dando un resultado inferior al que cabría esperar.

No hay un método clínico de medida del flujo uveoescleral. La

fluorofotometría podría medir el flujo total de salida de la cámara anterior. Mientras que el flujo de salida trabecular podría ser medido por la fórmula de Goldman a partir de la facilidad de salida tonográfica, la PIO y la presión venosa episcleral. La diferencia entre ambas, el flujo total fluorofotométrico y el flujo trabecular tonográfico podría darnos teóricamente el flujo de salida uveoescleral. Sin embargo, los errores de cada uno de estos métodos y más de forma individual, se suman y hacen los resultados difíciles de creer.

### 3) Fluorofotometría de polo anterior.

---

#### a. Introducción histórica

La Fluorofotometría determina por métodos ópticos no invasivos la concentración de fluoresceína en los tejidos y compartimentos oculares .

La fluorescencia es la capacidad que muestran algunas sustancias de absorber luz de una determinada longitud de onda para después emitirla en una longitud de onda superior. En el espectro visible, esto se traduce como un cambio de color. Fue EHRLINCH, a finales del s. XIX, quien introdujo la fluoresceína en oftalmología para el estudio de lesiones del segmento anterior. En 1882 inyecta fluoresceína por vía subcutánea a un conejo y observa su presencia en humor acuoso en forma de una leve nube coloreada. Llama línea de Erhlinch, a la que delimita la fluoresceína entre la cara anterior del iris y el borde pupilar. La técnica no llega a ser de utilidad clínica ni experimental. WEEKERS, en 1921, considera que la fluoresceína inyectada según el método de Ehrlinch, proviene de la cámara posterior. En 1946, AMSLER, VERREY y HUBER<sup>202</sup> inician el primer estudio seriado de permeabilidad ocular a la fluoresceína. Tras una inyección intravenosa, determinan la cantidad de colorante en cámara anterior en función del tiempo. Su objetivo era observar la alteración de la permeabilidad de los capilares uveales en patología ocular.

GOLDMANN<sup>203</sup>, en 1950, establece el primer modelo matemático de la cinética ocular de la fluoresceína administrada por vía intravenosa. Fue MAURICE, en 1963, el que crea el primer fluorofotómetro tal como lo entendemos en la actualidad, capaz de cuantificar la fluoresceína contenida en las estructuras oculares. Junto con JONES<sup>204</sup>, en 1966, desarrolla un método de análisis matemático para el estudio de la hidrodinámica del humor acuoso, calculando los coeficientes de difusión entre los compartimentos oculares. Abandona la administración IV e introduce la fluoresceína en cámara anterior mediante iontoforesis. Es el primero en medir con este método el flujo del humor acuoso en humanos.

CUNHA-VAZ y MAURICE<sup>205</sup> en 1967, estudian el paso de la fluoresceína a través de la barrera hemato-retiniana. CUNHA-VAZ, en trabajos sucesivos, aplica el método a la patología que afecta a la microcirculación retiniana, particularmente como método de evaluación precoz de la retinopatía diabética. Actualmente existen estudios fluorofotométricos de no menos de 40 formas distintas de patología retiniana.

## **b. Bases de la fluorofotometría.**

---

La fluoresceína es un derivado xantémico, sintetizado por VON BAEYER en 1871.

Tiene un color rojo anaranjado y un peso molecular de



376,27 g. Su tamaño es de 11 Amströngs. Capta fotones con energía cuantificada y emite fotones a su vez de longitud de onda mayor, lo que la convierte en fluorescente. Su pico máximo de absorción es de 490 nm y emite luz a 525 nm. Estas franjas corresponden respectivamente al azul cobalto y verde del espectro visible.

La fluorescencia es proporcional a la concentración de fluoresceína presente en disolución, aunque en concentraciones superiores a  $10^{-5}$  la progresión no es estrictamente lineal. En un compuesto de fluorescencia alta, se hace más fácil su rastreo y medida.

No es tóxica. Se puede administrar por vía oral o IV, pero en este caso se liga a proteínas plasmáticas en un 80-90%. La sal ligada a proteínas es menos fluorescente, pero no es capaz de superar las barreras oculares y penetrar en el ojo. Se metaboliza en forma de glucurónido de fluoresceína y se elimina por vía renal. Dos horas y media tras la inyección intravenosa, un 80 % se ha convertido en glucurónido de fluoresceína.

En forma de colirio, se suele utilizar en clínica en concentraciones del 2 % . Una gota instilada en saco permite una penetración de unos 500 ngr en epitelio y estroma, en donde difunde y crea un reservorio. Penetra en estructuras corneales profundas en unos 15 minutos, pero no se alcanza una distribución uniforme hasta al menos tres horas más tarde. La vida media en córnea es de cuatro horas.

Desde el estroma difunde a endotelio, epitelio y limbo. El endotelio es 1000 veces más permeable a la fluoresceína que el epitelio, por lo que la pérdida por éste es insignificante. La pérdida por limbo es mucho más tardía que la difusión hacia cámara anterior, que es la ruta principal utilizada. Desde cámara anterior, si la barrera iris-cristalino está intacta, tan solo una porción muy pequeña difunde a cámara posterior. Otra pequeña cantidad difunde muy lentamente a través de los vasos iridianos y más de un 90 % es evacuado junto con el humor acuoso.

### c.El fluorofotómetro.

---

El fluorofotómetro registra la concentración de fluoresceína en un eje anatómico que abarca desde película lagrimal y cara anterior de la córnea hasta circulación coroidea y tejido escleral.

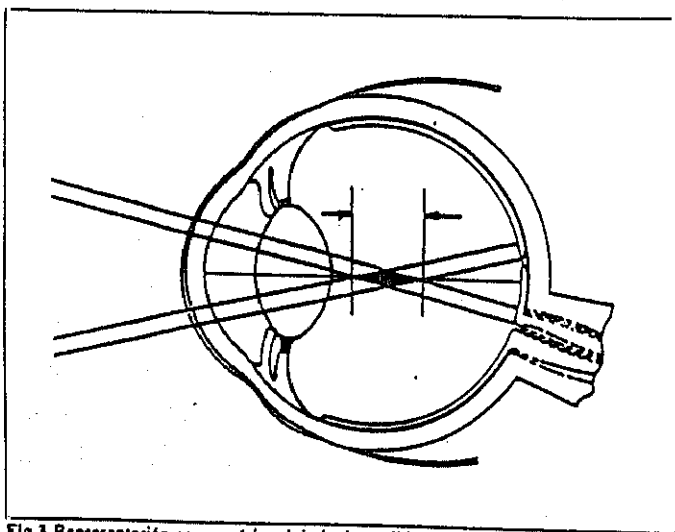


Fig.3 Representación esquemática del eje de medida del fluorofotómetro.

Consta de una lámpara azul cobalto y un sistema óptico capaz de recoger la luz emitida por la fluoresceína en el lugar anatómico elegido. En los fluorofotómetros primitivos, la emisión y recepción de la luz estaban incorporadas a una lámpara de hendidura, pero en los aparatos más modernos se realiza mediante un cabezal óptico con un sistema automático de barrido a lo largo del eje ocular. La luz recogida se pasa por un filtro que selecciona la radiación cercana a 500 nm y se cuantifica finalmente por un tubo fotomultiplicador. Los resultados se muestran en una pantalla osciloscópica o son procesados por un microcomputador .

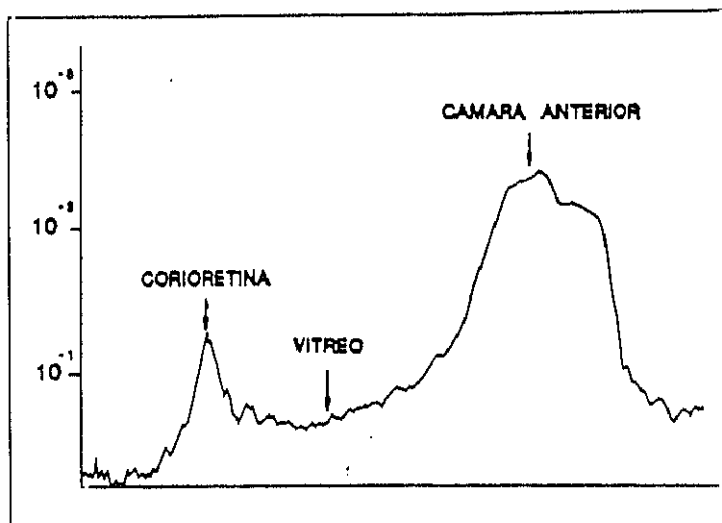


Fig.4 Curva de los valores de fluoresceína en el eje anteroposterior del ojo.

Los parámetros que estiman la calidad de un fluorofotómetro son los siguientes:

- Límite mínimo de detección: Es la concentración más baja de fluoresceína que puede determinar y medir separadamen-

te del ruido de fondo.

- Error de medida: Es la diferencia entre la medida y la concentración real de una disolución. Se mide en %.
- Resolución axial: Es la capacidad de discriminar dos puntos próximos con concentraciones de fluoresceína diferentes.
- Ruido de fondo: Corresponde a la concentración medida de una solución de agua destilada sin fluoresceína.

Se han comercializado tres tipos de fluorofotómetros.

- METRICON ( METRICON LTD ).
- GAMMA SCIENTIFIC INC.
  - . GS 2900/PMT 9502
  - . GS DR2/PMT 46 B
  - . GS 4000
- FLUOROTRON ( COHERENT ).

El límite de detección de los aparatos más modernos es del orden de 0,5 ng/ml de una concentración de fluoresceína.

En la tabla V se esquematizan las características técnicas de los tres modelos :

	FLUOROTRON	METRICON	GS2900/PMT95O2 GSDR2/4600B GS4000
Fabricante	Coherent	Metriton Ltd	Gamma Scient
Adaptación	Cabezal óptico	Haag-Streit 900	Haag-Streit 900
Tamaño de la hendidura	1.9 mm x 100 mm	2.5 mm x 450 mm	2.5 mm x 150 mm
Lentilla de contacto	-	+	+
Lámpara	Halógena	Tungsteno	Halógena
Barrido	Automático	Automático	Manual
Salida de datos	Pantalla Ordenador	Impresora	Osciloscopio
Archivo	+	-	-
Fijación	Punto rojo.	-	-

Tabla V Características técnicas de los diferentes fluorofotómetros comercializados.

#### d) Estudio de la dinámica del humor acuoso.

Los protocolos utilizados en el estudio de la dinámica del humor acuoso se basan en el mismo supuesto: la introducción de fluoresceína en cámara anterior crea un depósito que es lentamente movilizado. La rapidez con que desaparece es una estimación precisa del índice de formación del humor acuoso.

GOLDMANN<sup>203</sup> (1950) diseña un modelo cinético simplificado para la fluoresceína administrada por vía IV. Se basa en los

intercambios entre plasma y cámara anterior.

$$\frac{dC_a}{dt} = K_i C_p - K_o C_a$$

Siendo:

- $C_a$  la concentración de fluoresceína en cámara anterior,
- $C_p$  la concentración en plasma total,
- $K_i$  el coeficiente de entrada de la fluoresceína en cámara anterior
- $K_o$  el coeficiente de salida.

El flujo del humor acuoso es:

$$F = K_o \cdot V_a$$

- $V_a$  es el volumen de la cámara anterior.

JONES y MAURICE<sup>204</sup> (1966) utilizan la iontoforesis. El paso de fluoresceína hacia estroma corneal se realiza mediante una corriente de 200  $\mu A$  aplicada 10-15 sg entre un electrodo corneal, embutido en gel y fluoresceína al 10 %, y otro indiferente.

El modelo cinético es bicompartimental. Considera los intercambios entre córnea y cámara anterior. La entrada de fluoresceína en cámara anterior es el resultado de la entrada y salida de fluoresceína a través del endotelio corneal. La salida de fluoresceína de la cámara anterior es el resultado de la salida de la misma por el trabeculum y por la vía uveoescleral. Los autores proponen dos métodos de cálculo para hallar el valor del flujo del humor acuoso. Este método matemático, simplificado por

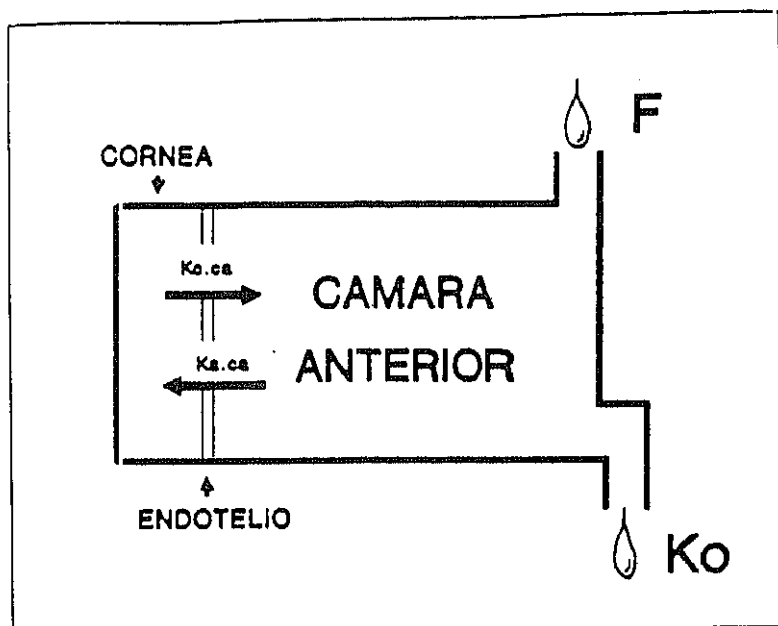


Fig.5 Modelo bicompartimental de MAURICE & JONES.

YABLONSKY<sup>206</sup>, es el que se utiliza en este trabajo (Ver: Material y Métodos).

NAGATAKI<sup>207</sup> (1975) utiliza como forma de administrar la fluoresceína la vía IV y mide las concentraciones de fluoresceína en plasma y cámara anterior. En este modelo, el segmento anterior tiene dos compartimentos: la cámara anterior y la posterior, a los que hay que añadir el compartimento plasmático. Considera la concentración en área pupilar semejante a la de cámara posterior. Para el análisis cinético utiliza la ecuación de Kinsey-Palm:

$$\frac{dC_a}{dt} = K_{dpa} (C_u \cdot C_a) \cdot K_o (C_a \cdot C_h)$$

Siendo:

- $C_u$  la concentración de fluoresceína en plasma ultrafiltrado,
- $C_h$  la concentración en el área pupilar
- $K_{dpa}$  el coeficiente de transferencia a nivel del cuerpo ciliar e iris.

La medida se realiza en plasma ultrafiltrado a fin de separar la fluoresceína libre, que sí traspasa la barrera hematoacuosa, de la ligada a proteínas, que no es capaz de hacerlo.

El flujo del humor acuoso es  $F = V_a \cdot K_o$

COAKES y BRUBAKER<sup>208</sup> (1979), utilizan la técnica de iontoforesis, pero el análisis matemático es diferente del de Jones y Maurice. En él intervienen las masas de fluoresceína y no sus concentraciones.

Si  $M_o$  es la masa de fluoresceína depositada sobre la córnea en un tiempo  $t = 0$ , y  $M_c, M_a$  son las masas de fluoresceína en córnea y cámara anterior en un tiempo  $t$ , tenemos que:

$$\frac{dM_a}{dt} = K_a \cdot M_c \cdot K'_a \cdot M_a - K_e \cdot M_a$$

$$\frac{dM_c}{dt} = K'_a \cdot M_a - K_a \cdot M_c$$



- $K_1$ : Coef. de transferencia de masa de fluoresceína de córnea a cámara anterior.
- $K'_1$ : Coef. de transferencia de masa de cámara anterior a córnea.
- $K_e$ : Coef. de eliminación de la cámara anterior.

Conociendo la masa de fluoresceína cuando  $t = 0$  y las medidas de la fluorescencia en la cámara anterior cuando  $t = 2$  horas,  $M_a$ , y cuando  $t = 7$  horas,  $M'_a$ , Coakes y Brubaker calculan las proporciones:

$$X_a = \frac{M_a}{M_o} \quad \text{y} \quad X'_a = \frac{M'_a}{M_o}$$

Estos dos de valores permiten obtener los valores de  $K_a$  y  $K_e$ .  
El flujo del humor acuoso es:

$$F = K_e \cdot V_a.$$

ARAIE y SAWA<sup>209</sup> (1980) utilizan un método de administración oral, que presenta menos efectos sistémicos indeseables que la vía IV y es mejor aceptada por el enfermo. Al igual que Nagatky, utiliza la ecuación de Kinsey-Palm.

## 4) Trabeculoplastia láser argón

---

### a) Introducción histórica

MORON SALAS<sup>210</sup> en 1949, realiza los primeros experimentos terapéuticos mediante fotocoagulación en ojos humanos.

MEYER-SCHWICKERATH<sup>211,212</sup> en 1956, inicia la aplicación del arco de xenón en la terapéutica del glaucoma, mediante la realización de iridectomías en ojos afáquicos.

MAIMAN en 1960, inspirándose en los trabajos de EINSTEIN de 1917<sup>213</sup> sobre radiaciones forzadas, consigue el primer láser rubí. Mediante un cristal de rubí conseguía una luz intensa, monocromática y coherente, de longitud de onda 694.3 nanómetros. ZWENG<sup>214</sup> lo utilizó en pacientes, produciendo una corioretinitis adhesiva con láser rubí.

El láser argón fue utilizado, por primera vez en el EDWARD'S HARKNESS EYE INSTITUTE en 1968. Se realizó tratamiento a quinientos enfermos, mediante fotocoagulación con láser argón montado en un oftalmoscopio.

LEE<sup>215</sup> en 1971 introduce el láser argón en la terapia del glaucoma. Fueron sus trabajos experimentales sobre ciclofotocoagulación transpupilar en conejos el primer intento de aplicación del láser para disminuir la PIO.

KRASNOV<sup>216</sup> en 1973 utilizando un láser de rubí Q-switched realiza lo que el denomina trabeculopuntura láser. Y es esta la primera aproximación al actual concepto de trabeculoplastia, pues era la primera vez que se intentaba disminuir la PIO mediante la fotocoagulación del ángulo iridocorneal, buscando un aumento de la facilidad de salida del humor acuoso.

HAGER<sup>217</sup> en 1973 conseguía el primer éxito terapéutico en pacientes de GPAA, mediante láser argón. El producía una quemadura sobre las estructuras del ángulo, la base del iris y el canal de Schlemm, con el láser. Consiguió un descenso de 8 mm Hg en el 62% de los pacientes tratados.

GAASTERLAND Y KUPFER<sup>218</sup> comprobaron que la aplicación del láser sobre las estructuras del ángulo, con tiempos de exposición largos ( 0.5 seg ), no solo, no disminuía la PIO, sino que se aumentaba de manera permanente. De igual manera los trabajos de THEICHMANN Y FECKENR<sup>219</sup>, al usar potencias bajas producían un glaucoma experimental

Durante la década de los años 70 fueron realizados múltiples trabajos<sup>220,221,222</sup> con el fin de determinar los parámetros ideales de aplicación del láser en el ángulo para el tratamiento del glaucoma. No fue hasta el año 1979, cuando quedaron definidos los parámetros idóneos por WISE Y WITTER<sup>223</sup>, y la técnica de la trabeculoplastia tuvo una aceptación generalizada. Estos autores propusieron la aplicación del láser con intensidades altas y tiempos de exposición cortos con 100 impactos distribuidos homogéneamente por todo el ángulo.

WILENSKY<sup>224</sup>, THOMAS<sup>225</sup>, SCHWARTZ<sup>226</sup>, en trabajos publicados con posterioridad confirmaban la eficacia de la trabeculoplastia con láser argón.

## **b) Mecanismo de acción de la trabeculoplastia láser argón.**

---

### **1) Efecto mecánico**

#### **Observaciones clínicas**

WISE Y WITTER en 1979, establecieron los parámetros validos para una disminución de la PIO, mediante la fotocoagulación de la red trabecular<sup>223</sup>.

En los años siguientes, se comprobó clínicamente y mediante tonografía<sup>227,224,225,226</sup> que la aplicación del láser en el ángulo disminuía el PIO por aumento de la facilidad de salida. Se llegó a la idea de que el láser producía por el efecto térmico, una alteración en la forma de la malla trabecular.

Según la primera hipótesis sobre el mecanismo de acción, la energía aplicada producía la perforación de toda la malla trabecular y de la pared interna del canal de Schlemm consiguiendo un paso directo del humor acuoso, de la cámara anterior a los colectores del humor acuoso<sup>216</sup>. Pronto se demostró que dichas perforaciones producían un proceso cicatricial tan importante que la perforaciones

se cerraban al cabo de tres semanas<sup>228</sup>.

La primera hipótesis válida del mecanismo de acción de la trabeculoplastia fue la enunciada por los mismos WISE Y WITTER, los cuales postularon que el aumento de la facilidad de salida, era debida a la retracción de la malla trabecular<sup>223</sup>.

Esta hipótesis hoy en día es cuestionada, pero son muchos los hechos clínicos, histológicos y experimentales que la apoyan.

La fotocoagulación del ángulo camerular de los monos no modifica la PIO ni aumenta la facilidad de salida. Esto viene a sugerir que existen diferencias morfológicas o de respuesta entre el ojo humano glaucomatoso y el ojo de primate<sup>229</sup>.

Otro hecho observado clínicamente, es que el descenso máximo de la PIO no se obtiene hasta la tercera semana después de la aplicación del láser sobre el trabéculum, lo que sugiere que la eficacia de la trabeculoplastia se va instaurando progresivamente<sup>223</sup>.

Una evidencia indirecta que soporta la hipótesis de la trabeculoretracción, consiste en el hecho conocido de que la pilocarpina disminuye la PIO por aumento de la facilidad de salida, inducida por la contracción del músculo ciliar, el cual tira del espolón escleral elongando la malla trabecular<sup>230</sup>.

La fotocoagulación de la base del iris, produce una disminución de la PIO, especulándose un mecanismo similar al de la pilocarpina<sup>217</sup>.

La teoría de NESTEROV y col<sup>231</sup> sobre el punto de resistencia en el GPAA, proporciona una justificación teórica a la hipótesis de la trabeculoretracción. Según esta teoría, la disminución en la salida del humor acuoso es debida al colapso de las lamelas de la red trabecular y de la luz del canal de Schlemm.

Los aspectos mecánicos del aumento de la facilidad de salida a través de las alteraciones en la forma trabecular, desplazamiento interno de la malla trabecular, y desaparición del colapso del canal de Schlemm, han sido investigados en modelos experimentales. Cuando la PIO aumenta en las preparaciones, la facilidad de salida disminuye progresivamente con un colapso de la red trabecular y un colapso de la luz del canal de Schlemm<sup>232,233,234,235</sup>. Este proceso de colapso trabeculo-canalicular, puede ser evitado por la tracción mecánica de la malla trabecular sobre la pared interna del canal de Schlemm, mediante la tracción experimental sobre la zónula del cristalino<sup>234</sup>. Estas observaciones sugieren que el aumento en la facilidad de salida asociado con retracción de la malla trabecular, está en relación con la distensión de la porción yuxtacanalicular de la malla trabecular y con la prevención del colapso del canal de Schlemm.

WISE Y WITTER postularon que la aplicación del láser argón en la porción mas anterior del trabéculum, malla trabecular no filtrante y en los 360° causa una cicatrización de la malla trabecular irradiada que tracciona del resto de la red trabecular filtrante, produciendo un acortamiento concéntrico de la superficie de la red trabecular, el cual impide el colapso del canal de Schlemm y causa la apertura de las lamelas de la red trabecular uveal y principalmente

de la corneoescleral.

### Observaciones histopatológicas

Los impactos diseminados de láser, no penetrantes, aplicados en la superficie mas interna de la red trabecular, producen por la acción calórica una contracción del colágeno de las lamelas trabeculares más anteriores, resultando microcicatrices que traccionan de las zonas no fotocoaguladas.

El estudio por microscopía electrónica de la malla trabecular de enfermos sometidos a trabeculectomía tras la realización de trabeculoplastia láser ha mostrado cambios morfológicos similares a los postulados por WISE Y WITTER<sup>236</sup>. Sin embargo se han observado otros cambios que hacen suponer otros factores en el funcionamiento de la trabeculoplastia.

RODRIGUES y col<sup>237</sup> a las tres horas de la aplicación del láser encuentra fenómenos de tipo necrótico e inflamatorio agudo inducidos por la acción calórica del láser. A la semana de la aplicación del láser observa los focos de fotocoagulación como áreas aplanadas irregularmente en contracción y mínima excavación a nivel de la red uveal y corneoescleral. A los 6 meses de la trabeculoplastia, aprecia una proliferación anómala de células endoteliales corneales o trabeculares ocupando los espacios interlamelares y recubriendo las lamelas de la malla trabecular. Este hecho no es observado por todos los autores y apoyaría un funcionamiento de la trabeculoplastia basado en la teoría de ALVARADO y col sobre etiopatogenia del

glaucoma primario de ángulo abierto<sup>238</sup>.

Otros estudios de la malla trabecular con microscopía electrónica han ofrecido hallazgos similares a los dos anteriores estudios. Si los impactos de láser se aplican en la porción más anterior de la red trabecular, la zona del impacto aparece con el tiempo totalmente cubierta por una capa monocelular de células endoteliales. Sin embargo si los impactos están localizados mas posteriormente, no se observa proliferación de células endoteliales sino que los espacios intertrabeculares adyacentes a la zona del impacto láser presentan un mayor diámetro, con retracción de las laminas trabeculares de intensidad variable<sup>236</sup>.

Es a partir de esta observación de la proliferación de células endoteliales en la malla trabecular después de la irradiación con láser argón, cuando surge otra hipótesis para explicar la fisiopatología de la trabeculoplastia. Esta nueva hipótesis admite el factor mecánico de la retracción, pero además incluye un componente celular y otro extracelular.



## 2) Efecto Biológico.

VAN BUSKIRK<sup>238,239</sup> realiza estudios histopatológicos en ojos humanos sometidos a trabeculoplastia láser de argón. Considera que la disminución de la PIO es debida a la prevención del colapso de la red trabecular y del canal de Schlemm por la contracción del colágeno inducida por la energía calórica del láser. Esta contracción se ve reforzada por una respuesta inflamatoria precoz de tipo fibrinoso y posteriormente de carácter fibroblástica de los impactos láser.

Tras la trabeculoplastia se produce una importante necrosis celular en el trabéculum, con un bloqueo de la malla trabecular por detritus celulares, lo cual agrava el déficit celular trabecular de los ojos glaucomatosos. Con el tiempo estas sustancias intracelulares son capaces de estimular la proliferación de células endoteliales trabeculares y la producción de glicosaminoglicanos y glicoproteínas<sup>239,240,241</sup>.

### Observaciones clínicas

La primera y mas llamativa de las observaciones clínicas es la relativa falta de especificidad del método. La respuesta hipotensiva no es específica de un determinado tipo de glaucoma de ángulo abierto, sino que funciona de forma similar en un glaucoma pseudoexfoliativo, en glaucoma primario de ángulo abierto e incluso en glaucomas pigmentarios<sup>242,243,244</sup>. Sin embargo la trabeculoplastia es inefectiva en glaucomas secundarios con inflamación, sinéquias periféricas y en glaucomas con anomalías del desarrollo del ángulo

iridocorneal<sup>242</sup>.

Por otra parte la fotocoagulación de la malla trabecular, disminuye la resistencia al flujo de salida, con relativa independencia de la longitud de onda utilizada, tanto el argón azul como el verde, el kriptón rojo y el amarillo, producen una disminución similar de la PIO<sup>245,246</sup>. La respuesta hipotensora es relativamente independiente de la longitud de onda y del tipo de láser.

En tercer lugar, la intensidad de la energía aplicada tiene una influencia discreta en la respuesta hipotensora. ROUHLAIMEN y col han observado que la PIO a la semana de la trabeculoplastia es igual entre ojos tratados con potencias de láser argón entre 0.5 y 0.9 mW<sup>247</sup>.

La respuesta hipotensora de la trabeculoplastia láser no ocurre generalmente de forma inmediata, más bien la PIO va disminuyendo gradualmente a lo largo de los primeros días y semanas del tratamiento con láser<sup>248,249,250</sup>. De hecho, en muchos casos se observa una elevación de la PIO en las primeras horas tras la trabeculoplastia. Ni los antiinflamatorios esteroideos ni los no esteroideos, suprimen esta respuesta<sup>251,252,253</sup>.

Los impactos localizados en la porción anterior de la red trabecular causan una respuesta hipertensiva menor, frente a los impactos situados más posteriormente en el trabéculum, pero ambos tienen una eficacia similar en la respuesta hipotensora a largo plazo<sup>243,227,223</sup>. La respuesta hipotensora final no parece ser específica de la localización exacta de los impactos de láser dentro de la malla

trabecular.

La fotocoagulación de tan solo 180° o incluso 90° del trabéculum disminuye la PIO<sup>248,249,254,255</sup>. La reducción en la PIO no depende de la extensión de aplicación del láser argón.

Es difícil de comprender la repercusión sobre todo el trabéculum de la contracción de tan solo 90°. Por otro lado, se puede considerar la posibilidad de que los efectos biológicos del tratamiento láser de una porción de la malla trabecular podrían manifestarse en todo el tejido trabecular.

El efecto de la trabeculoplastia es limitado en el tiempo, si bien puede durar desde meses hasta muchos años. Así se ve que en todos los trabajos publicados existe una tasa de pérdida de control tensional anual. Solamente la mitad de los pacientes que tuvieron éxito en el control de glaucoma, mantienen dicho control a los cinco años<sup>243</sup>. Ello supone una pérdida de eficacia de aproximadamente del 10% anual. Si esta creciente pérdida de eficacia es debida al paso del efecto del láser o por el contrario es debida a una progresión del glaucoma, todavía no está establecido.

BROWN y col<sup>256</sup> han observado que tan solo un tercio de los pacientes, que se someten a un nuevo tratamiento láser, consiguen un efecto hipotensor aceptable. Otros estudios han demostrado una respuesta hipotensora aceptable y duradera después de la repetición de la trabeculoplastia, en ojos en los que la respuesta a la primera aplicación del láser fue buena por lo menos durante un año<sup>257,258</sup>.

En conclusión, los hechos clínicos sugieren que la fotocoagulación con láser de la malla trabecular reduce la PIO por aumento de la facilidad de salida del humor acuoso. El efecto parece ser independiente de la longitud de onda, de la energía del impacto láser, de la localización del impacto dentro de la malla trabecular, y del mecanismo fisiopatológico del glaucoma de ángulo abierto. La respuesta es progresiva en el tiempo, de duración variable, y en algunos casos renovable por repetición del tratamiento.

### Observaciones histopatológicas

No es posible el examen directo de los efectos de la trabeculoplastia láser argón en los ojos glaucomatosos tratados con éxito. Aunque el estudio de las muestras de trabeculectomías son muy útiles, su utilidad queda limitada al estudio de los fracasos en la trabeculoplastia láser. Estas muestras son mas útiles para el estudio del mecanismo de fracaso que del éxito terapéutico.

Considerando la respuesta clínica de los ojos glaucomatosos y las evidencias de la anatomía patológica de muestras de trabeculectomía, en mono, de cultivos tisulares y los modelos experimentales de bancos de ojo, MELAMED<sup>241,259,260,261</sup>, VAN DER ZYPEN<sup>262</sup>, Y VAN BUSKIRK<sup>263,239</sup> consideran que la fotocoagulación de la malla trabecular estimula alguna respuesta biológica que podría contribuir a la reducción de la PIO.

Aunque el láser destruye las células y la sustancia extracelular en el lugar del impacto, estos autores piensan que células adyacentes o

distantes pueden ser estimuladas a dividirse, a migrar, a fagocitar o a producir nueva sustancia extracelular.

La malla trabecular ha mostrado cierta capacidad para la regeneración y la proliferación tras la manipulación quirúrgica <sup>264,265</sup>.

Las características de barrera al flujo de salida del humor acuoso todavía no son del todo bien comprendidas, pero existen evidencias de que los proteoglicanos de la sustancia extracelular del trabéculum contribuyen significativamente en la resistencia al flujo de salida <sup>263,264,266</sup>.

Las células trabeculares en cultivo producen una sustancia extracelular similar a la encontrada en vivo, pero su exacta constitución varía cuando hay actividad mitótica de las células <sup>267,268</sup>.

De igual manera se ha visto que la fotocoagulación de las células de la malla trabecular causa alteración en la síntesis y el "turnover" de los glicosaminoglicanos del trabéculum <sup>238</sup>.

En cultivos celulares y en ojo de gato vivo se ha comprobado la existencia de una tasa basal de incorporación de timidina tritiada en la red trabecular, lo que sugiere síntesis de DNA y división celular en la malla trabecular de manera muy lenta pero constante <sup>269,270,271</sup>. Cuando se fotocoagulan 180° de un cultivo tisular de trabéculum, se puede observar en las zonas no irradiadas, una marcada incorporación de timidina marcada dos días después de la trabeculoplastia, lo que sugiere que el láser estimula la división celular <sup>270,271</sup>. Se observa que mas del 60% de las células activadas están localizadas en la

porción anterior de la malla trabecular, en la región próxima a la línea de Schwalbe. Cuando el tejido es examinado a las dos semanas, retirándose la timidina tritiada a las 48 horas, se ve que las células activadas, previamente localizada en la malla trabecular anterior, se hallan concentradas en los sitios de impacto<sup>271,272</sup>.

GRIERSON<sup>272</sup> ha observado migración de las células trabeculares en respuesta a diferentes agentes quimiotácticos, siendo posible que las células trabeculares migren después de la trabeculoplastia láser en respuesta a agentes quimiotácticos liberados por las células lesionadas.

RAVIOLA describió un tipo de células especiales propias de la línea de Schwalbe, capaces de producir un tipo especial de material fosfolipídico, que facilita el movimiento del humor acuoso a través de la malla trabecular<sup>273</sup>. Quizás estas células multipotenciales con capacidad blástica puedan ser estimuladas por la lesión del trabéculum.

BABIZHAYEV<sup>274,275</sup> ha comprobado que tras la fotocoagulación con láser de argón de la malla trabecular, hay aumento en la producción de fibronectina, observándose acúmulos de fibronectina en las zonas de impacto del láser, si bien no llega a explicar el mecanismo por el que la fibronectina se acumula en las quemaduras. De igual manera informa de la intensa actividad en la síntesis protéica tras la trabeculoplastia, que a las 24 horas disminuye, observando una síntesis protéica disminuida en todo el seguimiento posterior.

### c) Métodos y técnicas de la trabeculoplastia láser.

---

La trabeculoplastia láser de argón se ha demostrado como una técnica efectiva en la reducción de la PIO en muchos ojos con glaucoma de ángulo abierto. Los parámetros óptimos han sido evaluados por gran numero de investigadores, para mejorar el índice de éxitos y reducir los riesgos para el paciente.

#### 1) El numero de impactos y su relación con la PIO

WISE y WITTER<sup>223</sup> inicialmente administraron de 100 a 120 impactos en la malla trabecular en los 360° de la circunferencia. Posteriormente numerosos estudios han confirmado la efectividad de esta técnica. Viéndose como la PIO se eleva transitoriamente tras la trabeculoplastia en el postoperatorio inmediato.

Un aumento de la PIO durante este período se ha visto asociado con una perdida de campo visual en pacientes con daño glaucomatoso del campo avanzado<sup>250,276</sup>.

Varios estudios se han realizado para estudiar la relación entre el numero de impactos y el aumento de la PIO<sup>250,270</sup>.

La aplicación de 50 impactos en la malla trabecular sobre 180° o sobre los 360° en lugar de 100 sobre los 360°, parece disminuir el

pico máximo de la subida de PIO en el postoperatorio inmediato<sup>250,276,278,225</sup>. Además parece que la duración de la respuesta hipertensiva es menor que cuando se aplican 100 impactos sobre el trabéculum.

WILENSKY<sup>255</sup> demostró que la aplicación de tan solo 25 impactos en un solo cuadrante de la malla trabecular pueden reducir la PIO significativamente en algunos ojos. Y la aplicación de otros 25 impactos pueden tener un efecto aditivo teniendo una reducción final similar a la obtenida en ojos tratados con una sola sesión de 50 impactos. Sin embargo la irradiación de tan solo un cuadrante tiene una gran variabilidad, y los estudios a largo plazo muestran una tasa mayor de fracasos<sup>279</sup>.

Cuando se ha realizado el tratamiento de tan solo la mitad de la malla trabecular y se necesita una bajada adicional de la PIO, la evidencias sugieren que la fotocoagulación con láser de las zona no tratadas puede ser efectiva<sup>254,280</sup>.

HORNS<sup>276</sup> informo que el 67 % de los ojos tratados con 50 impactos en tan solo una mitad de la red trabecular se encontraban controlados. En los ojos en que fué necesario bajar más la PIO, se les aplicó el láser en los 180° restantes. Viéndose que la respuesta final era similar ala encontrada tras la fotocoagulación de los 360° en una sesión. Estos resultados también han sido encontrados por otros autores. Muy pocos de los ojos tratados en dos sesiones mostraron respuesta hipertensiva importante, y cuando apareció en la primera sesión aparecía en la segunda.



## 2) Localización de los impactos

La localización de los impactos tiene importancia en la aparición de sinéquias periféricas anteriores<sup>281,282</sup>.

Aunque no hay una diferencia significativa de hipotensión resultante final entre la aplicación del láser en la mitad anterior de la malla trabecular y la aplicación sobre la porción posterior, la trabeculoplastia en la porción no filtrante es más segura y fiable<sup>283,284</sup>.

La localización de los impactos en el trabéculum anterior generalmente reduce la respuesta hipertensiva inmediata y minimiza la aparición de sinéquias periféricas anteriores<sup>278,281,283</sup>.

## 3) La potencia del láser

Todos los autores coinciden en 50  $\mu$  como tamaño del spot. Sobre la duración del impacto no se tiene una idea tan aceptada generalmente se usa 0.1 seg<sup>223,224,225,226,250,285,286</sup>. Han apareciendo en la actualidad trabajos con tiempos de 0.2 seg<sup>287</sup>.

Se determinó empíricamente que los impactos deberían tener la potencia necesaria para producir un blanqueamiento y una pequeña burbuja. Las potencias que producen esto están en el rango de los 700 a los 1200 mW.

ROUHLAINEN et al<sup>288</sup> en un estudio sobre el efecto sobre la PIO final de la potencias vieron que no se encuentran diferencias

significativas entre las diferentes potencias.

#### 4) Longitud de onda del láser

Aunque la gran mayoría de los trabajos publicados se han realizado con un láser azul-verde de argón con longitud de onda de 488 nm. En estudios con un láser verde de argón no se encontraron diferencias en respuesta hipotensora ni en complicaciones<sup>289</sup>.

Aunque el láser Kriptón podría poseer algunas ventajas teóricas sobre el argón azul-verde, pues el Kriptón rojo es menos absorbido por la melanina, suponiéndose que la energía puede ser liberada mas profundamente junto a la pared interna del canal de Schlemm, no se han visto diferencias significativas entre los resultados de ambos lasers<sup>245</sup>.

Los resultados a corto plazo, en determinados grupos seleccionados han parecido tener una mejor respuesta<sup>290</sup>. Por lo que quedaría pendiente una mayor investigación sobre las ventajas de algunas longitudes de onda en determinados tipos de ángulos iridocorneales.

## 5) Indicaciones de la trabeculoplastia.

Las indicaciones aceptadas de la trabeculoplastia láser argón son:

1) MAXIMA EFICACIA
A) Glaucoma crónico simple de ángulo abierto
B) Glaucoma Pseudoexfoliativo
C) Glaucoma Pigmentario
D) Glaucoma en la afáquia
2) EFICACIA VARIABLE
A) Glaucoma por recesión angular
B) Glaucoma secundario a uveítis
C) Glaucoma mal controlado por trabeculéctomia
3) EFICACIA MINIMA-NULA
A) Glaucoma con anomalías congénitas
B) Glaucoma juvenil
C) Glaucoma inducido por esteroides
D) Glaucoma con presión venosa episcleral alta
E) Glaucoma 2º a otros procesos inflamatorios

Tabla VI Indicaciones de la trabeculoplastia. (tomado de "Terapéutica Láser de Argón en el glaucoma" F.M. Honrubia.1987)

#### 6) Contraindicaciones de la trabeculoplastia.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1) Estrechez ángulo irido-corneal</li><li>2) Anomalías angulares</li><li>3) Glaucoma por obstrucción pretrabecular</li><li>4) Enfermos con edad inferior a 40 años</li><li>5) Glaucomas avanzados</li><li>6) Enfermos con colaboración defectuosa</li><li>7) Opacidad de medios</li><li>8) Inflamación intraocular activa</li></ol> |
|---|

Tabla VII Contraindicaciones de la trabeculoplastia. (tomada de "Terapéutica láser de argón en el glaucoma" F.M. Honrubia. 1987)

#### 7) Complicaciones de la trabeculoplastia.

<p><b>INMEDIATAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Elevación de la PIO</li><li>2.Iritis</li><li>3.Hemorragia</li><li>4.Dolor</li><li>5.Síncope vasovagal</li><li>6.Abrasión corneal</li></ol>
<p><b>TARDIAS</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Sinéqueias periféricas anteriores</li><li>2.Pérdida progresiva del campo visual</li><li>3.Edema corneal por quemadura endotelial</li></ol>






Tabla VIII Complicaciones más frecuentes de la trabeculoplastia láser.

### **III JUSTIFICACION E HIPOTESIS**

---

La aplicación del láser en el tratamiento del glaucoma fue ya motivo de una tesis en esta misma cátedra en el año 1984; en aquel momento se demostró la eficacia del láser en el control del glaucoma y quedaron establecidos los parámetros ideales de aplicación del láser argón. La no definición de criterios específicos de selección de los pacientes hizo que el láser fuera aplicado a todas las formas clínicas de glaucoma. Pese a ello se demostró que el láser era capaz de controlar el glaucoma, a largo plazo, en un grupo de pacientes que compartían una serie de rasgos clínicos. La definición de estos rasgos comunes nos han hecho establecer unos factores de buen pronóstico.

La practica clínica nos ha dando la pauta de que la trabeculoplastia láser, no es un arma terapéutica en situaciones limites del glaucoma.

Intentaremos obtener una mayor eficacia del láser en el tratamiento del glaucoma, al aplicarlo como una terapéutica inicial en pacientes seleccionados conforme a unos criterios sacados de la practica clínica y de la bibliografía.

La fisiopatología de la trabeculoplastia esta en la actualidad en discusión. La teoría de la retracción del trabeculum es cada día mas cuestionada. Por otro lado la posibilidad de que exista un factor celular o biológico va imponiéndose como una realidad.

El estudio del mecanismo de acción de la trabeculoplastia a se realiza especialmente con métodos invasivos, y el estudio histopatológico. La fluorofotometría abre la posibilidad de realizar estudios de la dinámica del humor acuoso mediante una técnica

inócua, que respeta la fisiología ocular, y además brinda la posibilidad de repetir la medidas tantas veces como se desee.

Justificamos, nuestro trabajo, en el hecho de intentar encontrar datos que desde la dinámica del humor acuoso nos ayuden a esclarecer el mecanismo de acción de la trabeculoplastia láser.

Para ello analizaremos los datos de la dinámica del humor acuoso: PIO, flujo y facilidad de salida obtenidos mediante fluorofotometría y tonografía. De igual manera estudiaremos las relaciones entre estos parámetros.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la aplicación el láser argón en un grupo de pacientes en los que intentara monitorizar a corto y medio plazo todos los parámetros objetivables de la clínica del glaucoma y de la dinámica del humor acuoso.

En resumen el objetivo de este trabajo reside en:

- 1) Medir los parámetros de la dinámica del humor acuoso, flujo facilidad de salida y PIO en una población glaucomatosa. Definir las relaciones entre los distintos parámetros de la dinámica del humor acuoso.
- 2) Establecer la modificaciones que sobre la dinámica del humor acuoso se producen al aplicar el láser en el trabeculum.
- 3) Buscar una posible explicación del mecanismo de acción de la trabeculoplastia y de los factores que en la misma actúan.
- 4) Valorar nuevos factores pronósticos de la trabeculoplastia. Mejorar las tasa de éxito en el control del glaucoma mediante la selección de pacientes.

## **IV MATERIAL Y METODOS**



# 1) Material

---

## a) Pacientes.

### 1) Criterios de selección.

La selección de la muestra se realizó entre los pacientes de la Sección de Glaucoma del Hospital Clínico de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, entre los meses de octubre de 1988 y mayo de 1989.

Los criterios de selección fueron:

1. Diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto.
2. Edad superior a 55 años.
3. PIO previa a la trabeculoplastia no superior a 30 mm Hg.
4. Ángulo abierto como mínimo grado III de la clasificación de Brachet.
5. Campo visual estadio I, II o III de la clasificación de Aulhorn.
6. Relación excavación/papila no superior a 0.6.
7. Tratamiento con uno o dos fármacos.
8. El tratamiento con pilocarpina, si lo hubiese, debía ser inferior a 6 meses.

Pese a cumplir todos los criterios de selección previos fueron retirados del estudio aquellos pacientes que presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Diabetes
2. Trombosis de vena central de la retina o de rama venosa
3. Cirugía ocular previa
4. Trabeculoplastia láser previa
5. Tratamiento sistémico con corticoides
6. Patología del polo anterior susceptible de tratamiento con corticoides.
7. Amaurosis en el ojo adelfo.
8. Opacidades corneales cualquiera que fuese su etiología.
9. Disgenesias del ángulo iridocorneal.

## 2) Datos estadísticos de la muestra.

La muestra esta compuesta de 60 ojos todos ellos con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto, pertenecientes a 31 pacientes. En 29 pacientes se fotocoaguló ambos ojos y en dos de ellos solo se realizó trabeculoplastia en uno de los ojos.

SEXO	N	%
HOMBRE	32	53.3
MUJER	28	46.7

Tabla IX Distribución por sexos.

De los 31 pacientes, 17 eran hombres y 14 mujeres.

OJO	N	%
DERECHO	31	51.7
IZQUIERDO	29	48.3

Tabla X Lateralidad de los ojos.

La edad media era de 67.5 años, con una desviación estándar de 7.8 años.

La distribución por edades (tabla XI):

EDAD	N	%
55-60	12	20.0
60-70	23	38.3
70-80	21	35.0
80-90	4	6.7

Tabla XI Distribución por edades.

La media de la PIO previa en la muestra era de 22.49 mm Hg con una desviación estándar de 2.42 mm Hg.

PIO mmHg	N	%
20-22	29	48.0
22-24	15	25.0
24-26	10	16.6
26-28	2	3.3
28-30	4	6.6

Tabla XII Distribución de presiones intraoculares.

El 90% de los pacientes presentaban una PIO inferior a 25 mm

Hg en el momento de la selección para trabeculoplastia láser.

La media de fármacos era de 1.3 por ojo. Ninguno de los ojos se encontraba sin tratamiento médico.

Distribución de los fármacos por ojo (tabla XIII)

FARMACO	N	%
TIMOLOL	37	61.7
DPE	1	1.7
PILOCARPINA	1	1.7
TIMOLOL Y DPE	12	20.0
TIMOLOL Y PILOCARPINA	6	10.0

Tabla XIII Distribución de tratamientos.

El ángulo iridocorneal era abierto grado IV en un 88.3 %.  
(tabla XIV)

ANGULO	N	%
I	0	0.0
II	0	0.0
III	7	11.7
IV	53	88.3

Tabla XIV Distribución de ángulos iridocorneales.

Mientras el campo visual presentaba una distribución de frecuencias (tabla XV) relativamente uniforme, había mayor dispersión en la relación excavación/papila (tabla XVI).

E. AULHORN	N	%
I	20	33.3
II	28	46.7
III	12	20.0
IV	0	0

Tabla XV Distribución del campo visual en estadios de Aulhorn.

EXCAVACION PAPILA	N	%
0.3	9	15.0
0.4	23	38.3
0.5	15	25.0
0.6	12	20.0

Tabla XVI Distribución del estado de la papila inicial.

La agudeza visual media era de 0.66 con una desviación estándar de 0.27 (tabla XVII).

AGUDEZA VISUAL	N	%
0.1-0.3	9	15
0.4-0.6	20	33.3
0.7-1.0	31	51.8

Tabla XVII Distribución de las agudezas visuales.

El tiempo de evolución medio, desde el diagnostico de glaucoma era de 70.4 meses con una desviación estándar de 50.4

meses. En ningún caso el tiempo de evolución desde el diagnóstico era inferior a 12 meses. En la distribución de frecuencias se observa que el 80% tenían un tiempo de evolución inferior a 10 años (tabla XVIII).

T.EVOLUCION	N	%
1 AÑO	0	0.0
5 AÑOS	28	46.7
10 AÑOS	20	33.3
> 10 AÑOS	12	20.0

Tabla XVIII Distribución del tiempo de evolución.

El espesor medio de la córnea medido mediante paquimetría ultrasónica fue 525.4 micras. La profundidad de la cámara anterior determinada por biometría fue 3.23 mm, y la longitud axial fue de 23.16 mm.

MEDIDAS	$\bar{x}$	$s$	Min	Max
CAM.ANTERIOR	3.23	0.24	2.9	3.9
L.AXIAL	23.16	1.33	20.5	27.3
PAQUIMETRIA	525.4	25.1	481	573

Tabla XIX Estadística básica de las medidas axiales.



## **b) Aparatos.**

---

### **1) De exploración clínica.**

Las exploraciones fueron realizadas con:

- Optotipos E de SNELLEN.
- Queratómetro JAVAL y un foróptero TAKAGI.
- Lámpara de hendidura HAAG STREIT 900.
- Tonómetro de aplanación tipo PERKINS.
- Lente de RITCH y lente de GOLDMAN de tres espejos.
- Oftalmoscopio de imagen recta WELCH ALLYN y lente de 90 dioptrías de VOLK.
- Biómetro paquímetro de la casa OPTHASONIC.
- Los campos visuales se realizaron con el campímetro computarizado OCTOPUS 500 EZ. Se realizó en todos los casos un campo visual, programa 36, mixto, umbral y supraumbral de técnica rápida (30° centrales, con 78 puntos explorados y malla de 6°. Tiempo de exposición 0,3 s). Se desestimó el primer campo que realizó el paciente por el efecto aprendizaje. Se evaluó el número de defectos inferiores a 9 db, entre 9-21 db y mayores de 21 db y el estado evolutivo según la clasificación de Aulhorn ( 0 a V ) .

### **2) De exploración tonográfica.**

La tonografía se realizó con el tonógrafo computarizado GLAUKON OPTICON ( Roma ).

El tonógrafo computarizado permite realizar tonometría de

indentación la cual puede expresarse en mm Hg, kilopascales o en unidades Schiotz. El indentador se calibra automáticamente al dejarlo en una cubeta de reposo. Al realizar la medida calcula automáticamente la rigidez ocular e introduce el factor de corrección de la PIO.

El tonógrafo computarizado calcula automáticamente la facilidad de salida, la resistencia de salida, la facilidad de entrada o flujo, y el índice de Becker. Además permite valorar la fiabilidad o repetibilidad de la medida mediante la cuantificación del número de errores.

Todos los resultados se imprimen y quedan en una memoria que permite la reimpresión.

### **3) De exploración fluorofotométrica.**

Utilizamos un fluorofotómetro FLUOROTRON MASTER, comercializado por Coherent (Palo Alto, California).

Consta de los siguientes elementos: cabezal óptico, un microordenador, pantalla e impresora.

**El cabezal óptico.**

El cabezal óptico utiliza como fuente de luz una lámpara halógena de tungsteno, que permite obtener una alta luminosidad al soportar mejor temperaturas elevadas. Emite un haz de 1 x 1,9 mm.



de luz azul cobalto (con longitud de onda de 480 nanómetros) que excita la fluoresceína intraocular. En estas condiciones, la fluoresceína emite luz verde de unos 520 nm.

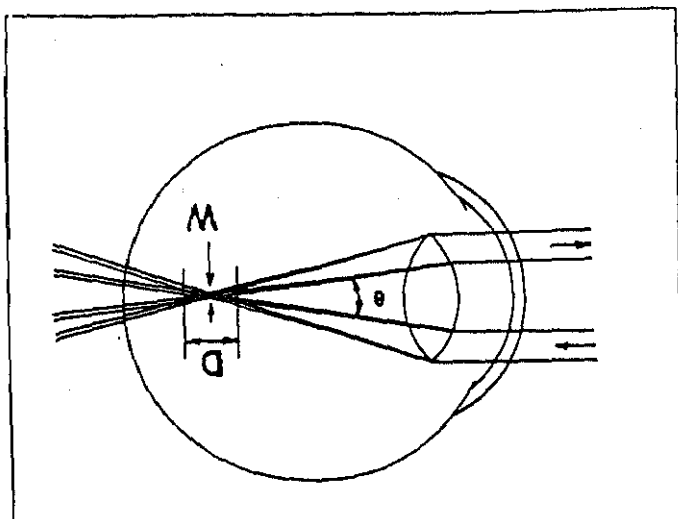


Fig.6 La concentración de fluoresceína se mide por intersección de los haces de excitación y emisión a lo largo del eje anteroposterior.

El cruce dentro del ojo de los rayos de excitación y de emisión determina un volumen donde es medida la concentración de la fluoresceína (fig.6). La longitud del cruce depende del ángulo entre ambos fascículos luminosos y de la anchura de ambos y determina el índice de resolución axial del fluorofotómetro.

El haz emitido es llevado a un contador de fotones (tubo fotomultiplicador) y finalmente los impulsos son digitalizados por el ordenador y expresados de forma numérica.

La fig 7 representa la cabeza del Fluorotron Master. La luz de la lámpara halógena pasa primero a través de un filtro azul y un

espejo dirige el haz hacia el sistema de lentes L1/L2. Siendo L1 fija, el movimiento anteroposterior de L2 permite realizar un recorrido focal a lo largo del eje del globo (y un pequeño motor permite ajustar el número de medidas que se quiera realizar, habitualmente 4/mm).

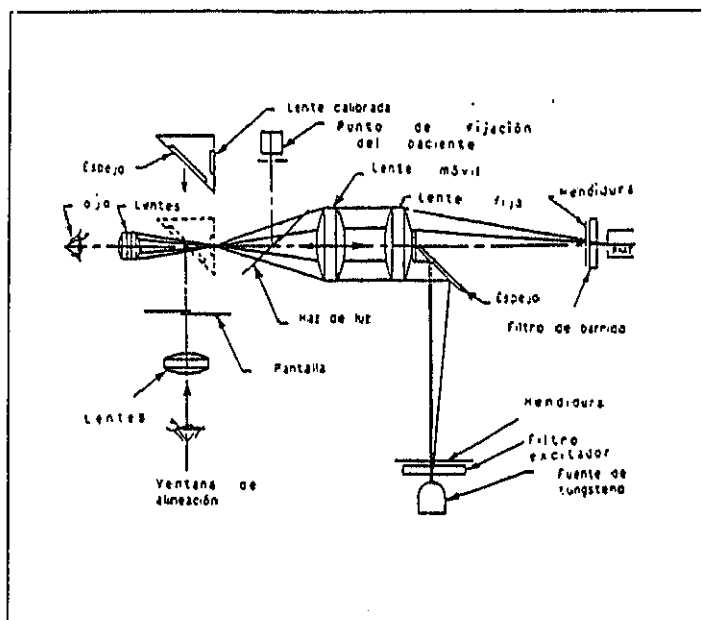


Fig.7 Esquema de la cabeza del fluorotron Master. La resolución axial es modificada por la lente móvil que hace variar el haz excitador.

El haz de emisión sigue un camino inverso. La luz proveniente del cruce con el fascículo de excitación pasa a través de L2 y L1 y se dirige al filtro de emisión y al tubo fotomultiplicador, donde es convertido en impulsos eléctricos.

El objetivo L3 está diseñado para cambiarse según sea el objeto de la exploración. El objetivo de segmento anterior incrementa la

resolución axial aumentando el ángulo de cruce de  $14^{\circ}$  a  $28^{\circ}$  (Fig7).

### El Microordenador.

Es un COMMODORE CBM, versión 4032 y tiene la misión de digitalizar las medidas realizadas y presentarlas en forma gráfica y numérica. Además analiza los resultados obtenidos y aplica programas de cálculo.

El "software" comprende dos programas, según se desee analizar segmento anterior o posterior. Cada uno de los programas tiene una parte de medida y una parte de análisis.

El programa de segmento anterior permite realizar las siguientes operaciones:

- 1.- Medida de la fluorescencia punto por punto a lo largo del eje ocular.
- 2.- Archivo en discos magnéticos (diskettes de  $5 \frac{1}{4}$ ) de las medidas realizadas.
- 3.- Cambio de parámetros para la realización de la prueba (tiempo de realización, número de puntos medidos por cada mm del eje ocular y factor de calibración para el lote de fluoresceína empleado).
- 4.- Aplicación del protocolo de Yablonsky.

Otros programas diferentes realizan una correcta calibración del aparato, miden el nivel de "ruido" ambiente, y comprueban que la alineación de los distintos elementos ópticos es la correcta.

La pantalla y la impresora.

Recogen ambas la misma información. Las curvas se dibujan en

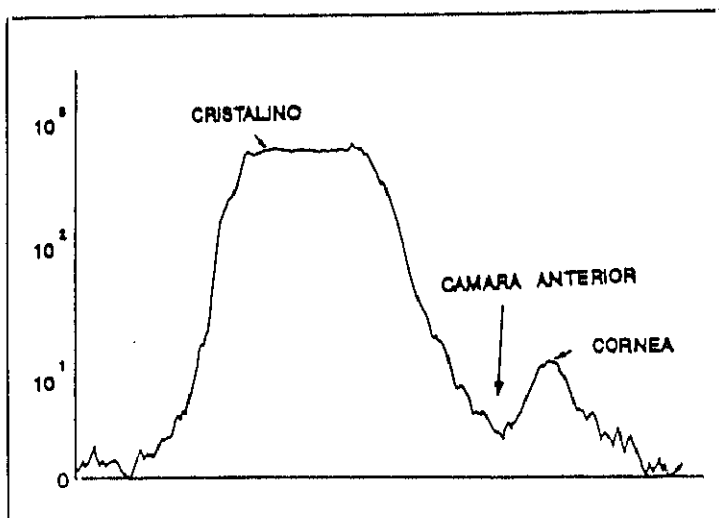


Fig.8 Curva fluorofotométrica del segmento anterior sin instilación de fluoresceína.

una gráfica en donde las abscisas indican el eje ocular en mm y las ordenadas la fluorescencia en nanogramos/ml. Esta última suele expresarse en forma logarítmica, aunque puede expresarse linealmente (Fig.8).

La forma numérica nos da en forma cuantitativa la concentración de fluoresceína punto por punto. Recogen también los resultados de los diferentes programas utilizados.

### **Indices de medida.**

El límite mínimo de detección es de 0,6 ngr/ml (Zeimer). El error de medida se considera inferior al 11 % en concentraciones inferiores a 1 ngr/ml y del 8 % si esta se encuentra entre 1 y 5 ngr/ml. Cifras superiores tienen un margen de error de menos de un 1-2 %. En una solución de agua destilada se observa un ruido de fondo de 0,2 ng/ml. La resolución axial es de 1,4 mm.

### **4). De trabeculoplastia láser.**

La trabeculoplastia se realiza con un Dye láser de COHERENT, modelo 920 . La luz utilizada es la del tubo base de argón azul-verde de 488 nm de longitud de onda, sin interposición de filtros de colores.

## 2) Método.

---

### a) Protocolo clínico.

---

En los pacientes seleccionados se efectuó una exploración previa 24 horas antes de la realización de la trabeculoplastia. De la anamnesis y exploración clínica se consignó:

- Edad, sexo y tiempo de evolución conocido del GAA.
- Existencia o no de tratamiento antiglaucomatoso. Historia cronológica (fármaco o combinaciones de fármacos).
- A.V. y corrección esférica utilizada.
- Biomicroscopía con lámpara de hendidura. Signo de Vena.
- Diámetro pupilar expresado en mm.
- Gonioscopía en los cuatro cuadrantes (de 0 a IV).
- Biometría ultrasónica, que incluye longitud axial del globo, profundidad de la cámara anterior y paquimetría central.
- PIO de la última revisión efectuada antes de la prueba.
- Valor máximo y mínimo de la PIO recogidos en la historia clínica.
- Fondo de ojo, habitualmente con oftalmoscopia directa o lente de 90 D de Volk. Índice excavación/papila.
- Tensión arterial.

Se realizó además una estudio fluorofotométrico y tonográfico.

Se mantuvo la medicación antiglaucomatosa hasta el mismo día

de la realización de la trabeculoplastia láser de argón. Tras esta se dejó la medicación con  $\beta$ -bloqueantes y se añadió un tratamiento antiinflamatorio no esteroideo y ciclopentolato al 1%.

A las 24 horas y al 7º día de la trabeculoplastia se realizó una exploración clínica, fluorofotométrica y tonográfica. En la exploración clínica se cubrió un protocolo de inflamación de polo anterior, consignando:

- Diámetro pupilar
- Celularidad de la cámara anterior
- Inyección ciliar
- Estado del epitelio corneal
- Lagrimeo
- Dolor ocular
- Cefalea

A los 30 días se realizó un control clínico y según el nivel de PIO se ajustó la medicación antiglaucomatosa.

A los 6, 12, 18, 24 meses se realizaron controles clínicos completos.

**Hoja de Protocolo.**

# PROTOCOLO DINAMICA TRABECULOPLASTIA

CASO Nº

## FILIACION

NOMBRE  
APELLIDOS  
DOMICILIO  
LOCALIDAD  
TELEFONO  
OBSERVACIONES

Nº  
PROVINCIA

EDAD	SEXO	OJO
DIAGNOSTICO 1º		
DIAGNOSTICO 2º		
TIEMPO DE EVOLUCION		

## CONTROL PREVIO

$$\text{PIO MEDIA} = \frac{\sum \text{PIO}_n}{n} =$$

PIO MAXIMA  
AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

PIO MINIMA  
PAQUIMETRIA  
LONG AXIAL  
PROFUNDIDAD C.A.  
VOLUMEN C.A.  
GONISCOPIA

FLUOROFOTOMETRIA

$K_0$   
FLUJO  
 $K_{a,ca}$   
 $K_{c,ca}$

TONOGRAFIA

FLUJO  
R  
Q  
C

TYNDALL  
INYECCION  
EPITELIO

MOLESTIAS  
LACRIMEO  
DIAMETRO PUPILAR



## CONTROL A LAS 24 HORAS

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

PAQUIMETRIA  
LONG AXIAL  
PROFUNDIDAD C.A.  
VOLUMEN C.A.  
COMPLICACIONES

FLUOROFOTOMETRIA       $K_0$   
                                 FLUJO  
                                  $K_{a,ca}$   
                                  $K_{c,ca}$

TONOGRAFIA      FLUJO  
                         R  
                         Q  
                         C

TYNDALL  
INYECCION  
EPITELIO

MOLESTIAS  
LACRIMEO  
DIAMETRO PUPILAR

## CONTROL A LOS 7 DIAS

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

PAQUIMETRIA  
LONG AXIAL  
PROFUNDIDAD C.A.  
VOLUMEN C.A.

FLUOROFOTOMETRIA       $K_0$   
                                 FLUJO  
                                  $K_{a,ca}$   
                                  $K_{c,ca}$

TONOGRAFIA      FLUJO  
                         R  
                         Q  
                         C

TYNDALL  
INYECCION  
EPITELIO

MOLESTIAS  
LACRIMEO  
DIAMETRO PUPILAR

## CONTROL 1º MES

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

COMPLICACIONES

## CONTROL 6 MESES

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

GONIOSCOPIA  
CRISTALINO

FLUOROFOTOMETRIA

$K_0$   
FLUJO  
 $K_{a,ca}$   
 $K_{c,ca}$

TONOGRAFIA      FLUJO  
                         R  
                         Q  
                         C

## CONTROL 12 MESES

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

FLUOROFOTOMETRIA

$K_0$   
FLUJO  
 $K_{a,ca}$   
 $K_{c,ca}$

TONOGRAFIA      FLUJO  
                         R  
                         Q  
                         C

## CONTROL 18 MESES

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

FLUOROFOTOMETRIA	$K_0$ FLUJO $K_{a,ca}$ $K_{c,ca}$
TONOGRAFIA	FLUJO R Q C

## CONTROL 24 MESES

AV  
ESTADIO AULHORN  
EXCAVACION PAPILAR  
PIO  
TRATAMIENTO

FLUOROFOTOMETRIA	$K_0$ FLUJO $K_{a,ca}$ $K_{c,ca}$
TONOGRAFIA	FLUJO R Q C

## **b) Metodo de la trabeculoplastia laser.**

---

Previo a la realización de la trabeculoplastia el paciente fue informado del objeto de la terapéutica láser y de la probable evolución del mismo.

La trabeculoplastia se realizó con lente de RITCH.

Los parámetros que aplicamos son los establecidos por WISE y WITTER<sup>223</sup> con ligeras modificaciones.

- Diámetro del impacto 50 micras
- Tiempo de aplicación 0.1 seg
- Potencia del impacto. Se elige la potencia menor que produzca una mancha depigmentada o burbuja de vaporización o difusión de pigmento. La potencia varia principalmente según la pigmentación del ángulo camerular. Se utilizaron potencias entre 600 y 900 mW.
- Lugar de aplicación. Superficie anterior de la malla trabecular en los 360° del ángulo.
- Numero de impactos: 90 y 100 impactos en una mismas sesión.

## c) Protocolo Yablonsky.

Expresión matemática del método.

El análisis matemático de Yablonsky<sup>207</sup> se deriva del realizado por Jones y Maurice. Considera al segmento anterior como un modelo bicompartimental (fig.9), en el cual existe un paso constante de colorante desde córnea a cámara anterior y una eliminación debido al aclaramiento producido por el humor acuoso. La evolución en el tiempo de las concentraciones de fluoresceína en córnea y cámara

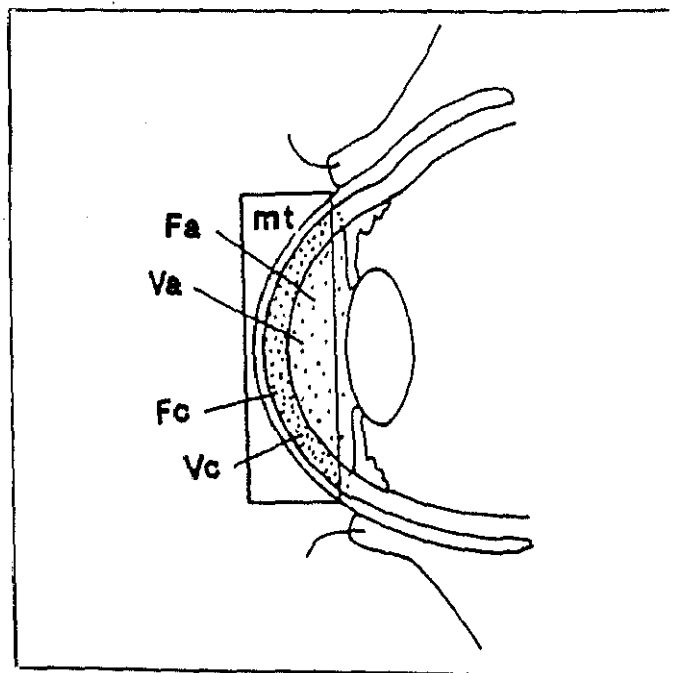


Fig.9 Representación esquemática de los dos compartimentos corneal y cámara anterior en el protocolo Yablonsky.

anterior se expresan en la fig.10 Las expresiones cinéticas que regulan este intercambio son:

$$\frac{dC_c}{dt} = K_{c,ca} (C_a - C_c) \quad (1)$$

$$\frac{dC_a}{dt} = -K_o C_a + K_{a,ca} (C_c - C_a) \quad (2)$$

$$\frac{dmt}{dt} = -C_a \cdot V_a \cdot K_o \quad (3)$$

Donde:

- t es el tiempo.
- $C_c$  es la concentración de fluoresceína en la córnea.
- $C_a$  es la concentración de fluoresceína en la cámara anterior.
- mt es la masa total de fluoresceína
- $K_{c,ca}$  es el coeficiente de transferencia de córnea a cámara anterior.
- $K_{a,ca}$  es el coeficiente de transferencia de cámara anterior a córnea.
- $K_o$  es el coeficiente de salida de la fluoresceína de cámara anterior.
- $V_a$  es el volumen de cámara anterior.
- $V_c$  es el volumen corneal.

La solución de las tres ecuaciones se expresa en la fig.17 y adopta una forma biexponencial. Los coeficientes de transferencia de los dos compartimentos están relacionados por la fórmula:

$$V_a \cdot K_{a,ca} = V_c \cdot K_{c,ca} \quad (4)$$

Las curvas tienen una primera fase de subida exponencial (pendiente B) y otra lenta descendente (pendiente A). Las soluciones a las ecuaciones son las siguientes:

Para humor acuoso:

$$C_a = C \cdot (e^{-At} - e^{-Bt}) \quad (5)$$

En donde:

$$A + B = K_{c,ca} + K_{a,ca} + K_o \quad (6)$$

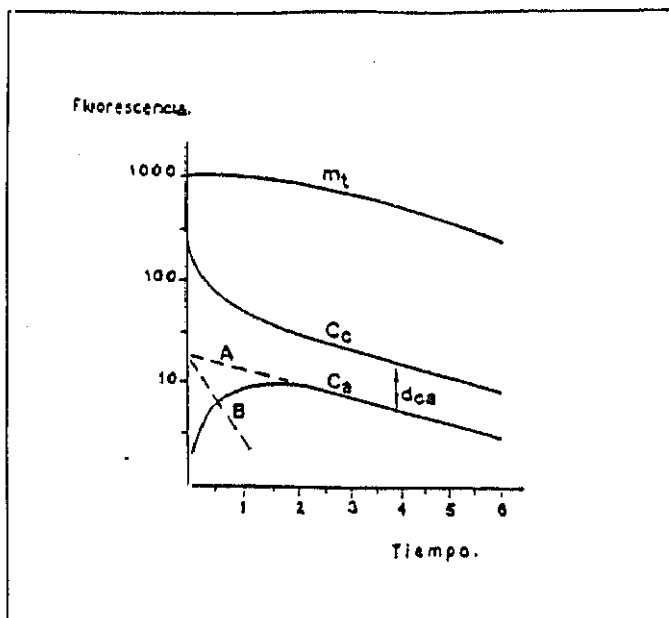


Fig.10 Curvas de la fluoresceína en cornea (Cc), cámara anterior (Ca) y en ambos compartimentos (mt) en el tiempo. Las pendientes de la entrada (B) y salida (A) adoptan forma exponencial.

$$A \cdot B = K_0 \cdot K_{c,ca} \quad (7)$$

C es una constante corneal.

A y B son las pendientes de las curvas A y B.

Para la córnea:

$$C_c = \frac{C}{K_{a,ca}} \cdot [(B - K_{c,ca}) e^{-At} - (A - K_{c,ca}) e^{-Bt}] \quad (8)$$

Para la masa total de fluoresceína:

$$mt = \frac{V_a \cdot C_a}{K_{c,ca}} \cdot (B \cdot e^{-At} - A \cdot e^{-Bt}) \quad (9)$$

En la fase lenta de caída, la fase exponencial B es nula y  $C_c /$

$C_a$  es constante. Las ecuaciones pueden ahora ser escritas:

$$A = \frac{dC_c}{C_c \cdot dt} = \frac{dC_a}{C_a \cdot dt} = \frac{dmt}{mt \cdot dt} \quad (10)$$

Y además:

$$\frac{dC_c}{C_c dt} = (\log C_c)' \quad (11)$$

$$\frac{dC_a}{C_a \cdot dt} = (\log C_a)' \quad (12)$$

$$\frac{dmt}{mt dt} = (\log mt)' \quad (13)$$

Las pendientes de las tres curvas son iguales a A.

A su vez:

$$\frac{C_c}{C_a} = \text{constante} = dca \quad (14)$$

Si en la ecuación (3) dividimos los dos términos por mt, tenemos:

$$\frac{dmt}{mt dt} = \frac{C_a \cdot V_a \cdot K_o}{mt}$$

Sustituyendo (13) en (8):

$$A = \frac{-C_a \cdot V_a \cdot K_o}{mt} \quad (16)$$



Por otro lado, la masa total de fluoresceína es igual a:

$$mt = V_c \cdot C_c + V_a \cdot C_a \quad (17)$$

De (14) y (15) tenemos que :

$$K_o = -A \cdot \left[ 1 + \frac{V_c \cdot C_c}{V_a \cdot C_a} \right] \quad (18)$$

Jones y Maurice demostraron que  $F_c$  y  $F_a$ , la fluorescencia en córnea y cámara anterior es proporcional a la concentración de fluoresceína,  $C_c$  y  $C_a$ . La proporción incluye una constante  $r_{ca} = 1.2$ .

$$\frac{C_c}{C_a} = \frac{F_c}{F_a \cdot 1.2} \quad (19)$$

Y por lo tanto,  $K_o$  se calcula:

$$K_o = -A \cdot \left[ 1 + \frac{V_c \cdot F_c}{V_a \cdot F_a \cdot 1.2} \right] \quad (20)$$

Si dividimos (1) por  $C_c$  se obtiene:

$$\frac{dC_c}{C_c dt} = \frac{K_{c,ca} (C_a - C_c)}{C_c} \quad (21)$$

De donde:

$$A = K_{c,ca} \cdot \left[ \frac{C_a}{C_c} - 1 \right] \quad (22)$$

De donde:

$$K_{c,ca} = \frac{A}{C_a / C_c - 1} = \frac{A}{1 - C_a / C_c} \quad (23)$$

De donde:

$$K_{c,ca} = \frac{-A}{-1 / dca} \quad (24)$$

A partir de las ecuaciones (4) y (22) se calcula:

$$K_{c,ca} = \frac{V_c}{V_a} \cdot \frac{-A}{1 - 1,2 \cdot F_a / F_c} \quad (25)$$

Y el flujo del humor acuoso es igual a:

$$F = K_o \cdot V_a \quad (26)$$

### Realización de la prueba.

La fluoresceína es administrada de forma tópica. Utilizamos un colirio compuesto por fluoresceína al 0,2 % mezclada con benoxinato al 0,4 % (fórmula magistral proporcionada por los laboratorios CUSI). La adición de anestésico a la solución aumenta la permeabilidad epitelial a la fluoresceína. Este colirio es instilado en fondo de saco conjuntival a razón de una gota cada dos minutos durante treinta minutos. Cuatro horas después de la instilación, las pendientes de caída de la fluoresceína en córnea y cámara anterior son semejantes (Fig.10). A partir de entonces se comienzan a hacer medidas fluorofotométricas seriadas.

Antes de la obtención de las curvas, el Fluorotron ha sido programado para realizar 4 medidas por mm, con una duración de 50 s cada una. Se ha introducido también un factor de calibración para el lote de fluoresceína que está siendo utilizado.

Se coloca el paciente sobre la mentonera del cabezal y el observador enfoca el segmento anterior desde la ventana accesoria. En ese momento una luz roja servirá al paciente como fijación. La medida dura aproximadamente medio minuto y ha de ser realizada en completa oscuridad.

Una curva de calidad ha de permitir distinguir claramente córnea, cámara anterior y cristalino. El fracaso normalmente se produce por mala fijación o por parpadeo. En estos casos la prueba ha de ser repetida.

Se realizan cinco medidas, con un intervalo de media hora entre cada una. Una vez realizadas, las curvas quedan recogidas en discos de ordenador. Cuando se desee se puede proceder a su análisis.

Para aplicar el protocolo de Yablonsky, es necesario conocer el valor del espesor corneal, del volumen corneal y del volumen de la cámara anterior, así como la constante  $r_{ca} = 1,2$ .

Utilizamos paquimetría ultrasónica para medir el grosor corneal. El volumen corneal se equipara a una constante igual a 70  $\mu\text{l}$ .

**El volumen de cámara anterior.**

El flujo estimado del humor acuoso es directamente proporcional al volumen de la cámara anterior (fórmula 24), así que su cálculo adquiere gran importancia para cuantificar su valor final. Puede

ser estimado de dos maneras: mediante fórmulas geométricas a partir de la profundidad de la cámara anterior y del diámetro corneal y por métodos ópticos (Jones y Maurice, Brown, Johnson)<sup>204,291,292</sup>. Estos últimos son más exactos, pero son técnicamente más difíciles de llevar a cabo y en fluorofotometría no se han utilizado.

En la literatura encontramos tres fórmulas diferentes para estimar el volumen de cámara anterior:

$$V_a = 8 \pi D^2 \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{D^3}{3} \quad (1)$$

(Coulangeon, LM, Menerath, JM, Sole, P, 1987).

$$V_a = \pi D^2 \cdot \left( r - \frac{D}{3} \right) \quad (2)$$

(Gullstrand, 1987).

$$V_a = \frac{1}{6} \pi D \left( D^2 + \frac{3}{4} d^2 \right) \quad (3)$$

(Brubaker, 1982).

- D es la profundidad de la cámara anterior
- r es el radio corneal
- d es el diámetro corneal).

En la práctica, se suele utilizar una constante para el valor del volumen de la cámara anterior, pero el valor de esta constante varía según los autores. (Yablonsky: 174  $\mu$ l, Brubaker: 200  $\mu$ l, Menerath, 210  $\mu$ l).

A fin de comparar los resultados de las tres formulas, hemos calculado el volumen de la cámara anterior con los tres métodos en

un total de 50 ojos. Los resultados fueron los siguientes:

- $V_a = 256,46 \pm 41,6 \mu\text{l}$  (Coulangeon)
- $V_a = 187,18 \pm 27,4 \mu\text{l}$  (Gullstrand)
- $V_a = 203,69 \pm 19,1 \mu\text{l}$  (Brubaker)

Elegimos el método de Brubaker por ser el que mejor se ajusta al valor del volumen de la cámara anterior obtenido por medios ópticos y anatómicos. Se encuentra además entre los otros dos valores y es el que menor desviación típica presenta.

Calculamos las diferencias que se producen en el flujo del humor acuoso de esos 50 ojos si utilizamos las medidas obtenidas individualmente para la cámara anterior o bien si este valor se sustituye por una constante  $V_a = 203,7 \mu\text{l}$ . Los ojos utilizados muestran diversos estadios evolutivos de GAA y están sometidos a diferentes tratamientos, pero de ellos interesa tan solo el valor comparativo del flujo obtenido de ambas formas. El valor absoluto carece de sentido y no es representativo de ningún tipo de población. Los resultados fueron:

- \* Flujo (Brubaker) =  $1,5904 \pm 0,65 \mu\text{l} / \text{min.}$
- \* Flujo ( $V_a = 203,7 \mu\text{l}$ ) =  $1,5883 \pm 0,60 \mu\text{l} / \text{min.}$

No existe diferencia estadísticamente significativa ( $t=0,016$ ).

Adoptamos por esta razón para todos nuestros cálculos un valor para  $V_a = 203,7 \mu\text{l}$ .

## Rectas de regresión y obtención del flujo.

Introducimos de nuevo las curvas en el ordenador, centrando cuidadosamente el pico corneal de cada una de ellas sobre una línea-guía. El programa proporciona las rectas de regresión lineal de la fluorescencia en córnea y cámara anterior (Fig.11).

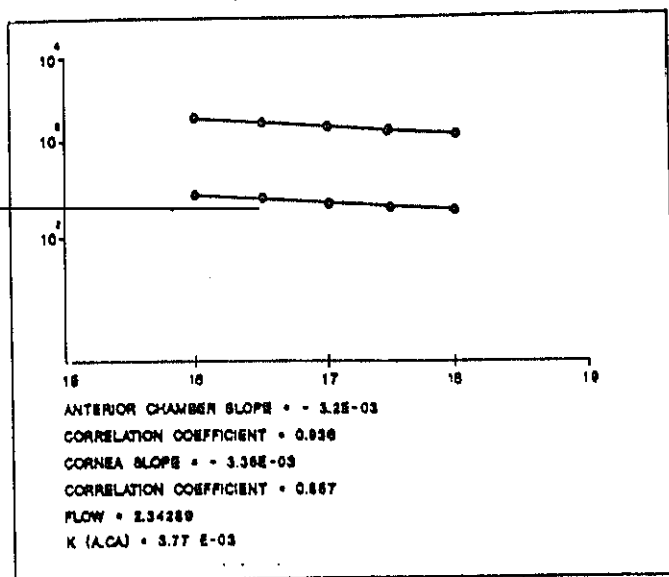


Fig.11 Rectas de regresión de las medidas de fluoresceína en córnea y cámara anterior a lo largo del tiempo. Pendientes de las rectas de cámara anterior y córnea, coeficientes de correlación.

Para aceptar como válido un protocolo es necesario que:

1.- Los puntos sean concordantes. Se aceptan las rectas cuyo factor de regresión, hallado por el método de mínimos cuadrados, sea igual o superior a 0,8.

2.- Las rectas sean paralelas (el valor de la pendiente debe ser semejante, no superior en ningún caso a  $1,5 \cdot 10^{-3}$ ). Este valor es siempre negativo (puesto que el valor de la fluorescencia disminuye

siempre).

El protocolo de Yablonsky proporciona los siguientes valores: (Ecuaciones 18, 22, 23, 24).

- F: Flujo del humor acuoso.
- Ko: Coeficiente de salida.
- Kc.ca: Coeficiente de permeabilidad endotelial (Paso de fluoresceína desde córnea a cámara anterior).
- Kca.c: Coeficiente de paso de cámara anterior a córnea.

## **d) Método de la tonografía.**

---

Se efectúa después de la Fluorofotometría. Antes de comenzar la prueba, se realiza una calibración automática del aparato. Seguidamente se efectúa una lectura de la PIO mediante indentación con el peso de 5,5 gr y otro con el de 10 gr. La diferencia entre ambas nos da una estimación de la rigidez escleral, en una escala de valores entre 0.010 y 0.030. Una vez introducido este dato, se realiza la medida tonográfica estándar durante 4 minutos. Si el tonómetro está incorrectamente colocado sobre la cúpula corneal, se dispara una alarma luminosa que se detiene cuando la colocación es de nuevo correcta. Estas lecturas alteradas se cuantifican en un dato numérico (número de errores). Desestimamos las lecturas tonográficas con un número de errores superior a 500.

A partir de las lecturas de la PIO y mediante la formulación de Grant, se obtienen los siguientes índices tonográficos:

- C : Valor estimado de la facilidad de salida.
- R : Resistencia. Es la inversa de C.
- F : Flujo de Humor Acuoso
- Q : Coeficiente de Becker:  $P_0/C$ .

## e) Método estadístico.

---

Las muestras correspondientes a los distintos grupos de pacientes se someten a la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si la distribución de frecuencias se ajusta a una curva normal. Se utiliza para la comparación de medias el método de análisis de la varianza (ANOVA). En el caso de que las muestras sean pequeñas ( $n < 30$ ), se utiliza la t de Student.

Para la relación de dos variables cuantitativas se realiza una correlación lineal, por el método de mínimos cuadrados. La bondad del ajuste se expresa por el coeficiente de regresión (r) y mediante p, conseguida por análisis de la varianza de los resultados obtenidos.



## **V RESULTADOS**

En los 60 ojos estudiados se han realizado cuatro controles fluorofotométricos y tonográficos. De las 240 fluorofotometrías realizadas han resultado válidas 205, por lo que la rentabilidad de la prueba es del 85.4 %. De las 240 tonografías realizadas, 182 han sido válidas, teniendo una rentabilidad del 75.8 %.

Para la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas se ha comprobado que las muestras de los valores de la PIO, flujo de humor acuoso y facilidad de salida, siguen distribuciones normales.

Previo al análisis estadístico de todos los datos se ha realizado un análisis de la varianza de las medias del flujo, facilidad de salida y PIO, en relación con la lateralidad del ojo. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ningún caso.

De igual manera se ha realizado una comparación de medias de los valores del flujo, facilidad de salida y PIO en las dos muestras determinadas por el sexo, no encontrándose diferencias significativas.

## 1) PIO

---

Previo a la trabeculoplastia.

La media de PIO inicial ha sido:

---

$$\text{PIO}_0 = 22.5 \pm 2.40 \text{ mm Hg} \quad (\text{Min } 18, \text{ Max } 30)$$

---

La distribución de los valores de PIO inicial se muestran en la tabla XX.

PIO <sub>0</sub> mmHg	n	%
18-22	28	49
22-24	15	25
24-26	10	16.6
26-28	2	3.3
28-30	4	6.6

Tabla XX Distribución de valores de la PIO inicial

A las 24 horas.

En la toma de la PIO a las 24 horas siguientes se encontraba un descenso de la PIO.

La media de la PIO 1 ha sido:

---

$$\text{PIO 1} = 14.71 \pm 2.57 \text{ mm Hg} \quad (\text{Min } 9, \text{ Max } 21)$$

---

La distribución de PIO a las 24 horas muestra un rango de PIO1 (8 - 24) distinto al de las presiones iniciales (18 - 30)

PIO <sub>1</sub> mmHg	n	%
8-10	2	3.3
10-12	2	3.3
12-14	17	28.3
14-16	19	31.6
16-18	14	23.3
18-20	4	6.6
20-22	1	1.6
22-24	1	1.6

Tabla XXI Distribución de los valores de la PIO a las 24 horas

A los siete días.

Los valores de la PIO a los siete días después de la trabecu-  
loplastia muestran un descenso.

La media de la PIO 2 es:

---

$$\text{PIO 2} = 13.63 \pm 3.00 \text{ mm Hg} \quad (\text{Min } 7, \text{ Max } 25)$$

---

La distribución de los valores de la PIO 2 se observa en la tabla  
XXII.

PIO <sub>2</sub> mmHg	n	%
6-8	1	1.6
8-10	0	0
10-12	10	16.6
12-14	17	28.3
14-16	24	40
16-18	3	5
18-20	2	3.3
20-22	0	0
22-24	2	3.3
24-26	1	1.6

Tabla XXII Distribución de los valores de la PIO a los 7  
días

Al mes.

La PIO en los ojos estudiados muestra al mes de la trabeculoplastia un discreto aumento respecto de la PIO al 7º día, pero permanece muy por debajo de la PIO inicial.

La media de la PIO al mes es:

---

$$\text{PIO } 3 = 14.53 \pm 2.30 \text{ mm Hg} \quad (\text{Min } 11, \text{ Max } 23)$$

---

La distribución de los valores de la PIO 3 tiene una menor dispersión que los anteriores. Tabla XXI.

PIO <sub>3</sub>	n	%
10-12	1	1.6
12-14	20	33.3
14-16	27	45
16-18	7	11.6
18-20	3	5
20-22	0	0
22-24	2	3.3

Tabla XXIII Distribución de los valores de la PIO al mes

A los seis meses.

La PIO a los seis meses de la aplicación del láser muestra una estabilización no encontrándose diferencias significativas con la media de la PIO al mes y sí con respecto a la PIO inicial.

La media de PIO 4 es:

---

$$\text{PIO 4} = 15.18 \pm 2.26 \text{ mm Hg} \quad (\text{Min } 10, \text{ Max } 21)$$

---

La distribución de la PIO tiene una distribución normal. tabla XXIV.

PIO <sub>4</sub> mmHg	n	%
10-12	4	6.6
12-14	6	10
16-18	25	41.6
18-20	16	26.6
20-22	7	11.6
22-23	2	3.3

TABLA XIV Distribución de los valores de la PIO a los 6 meses

A los doce meses.

La PIO al año de la realización de la trabeculoplastia tiene valores inferiores a los iniciales y muy similares a los de los 6 meses.

La media de la PIO 12 al años es :

---

$$PIO_{12} = 15 \pm 2.22 \text{ mmHg} \quad (\text{Min } 10 ; \text{Max } 20)$$

---

Los valores de la PIO al años presentan la siguiente distribución Tabla XXV.

PIO <sub>12</sub> mmHg	n	%
9-11	1	1.6
11-13	6	10
13-15	10	16.6
15-17	25	41.6
17-19	12	20
19-21	6	10

Tabla XV Distribución de los valores de la PIO a los 12 meses



A los dieciocho meses.

Los valores de la PIO al año y medio del láser permanecen por debajo de los valores de la normalidad.

La media de la PIO 18 es:

---

$$\text{PIO}_{18} = 16.45 \pm 1.95 \text{ mmHg} \quad (\text{Min } 12 ; \text{Max } 21)$$

---

La distribución de los valores de la PIO al año y medio se ven en la tabla XXVI.

PIO <sub>18</sub> mmHg	F.A.	%
12-14	4	6.6
14-16	14	23.3
16-18	28	46.6
18-20	9	15
20-22	5	8.3

Tabla XXVI Distribución de la PIO a los 18 meses.

A los veinticuatro meses.

El valor medio de la PIO permanece dentro de la normalidad pero existen algunos ojos que quedan fuera de los límites de normalidad.

La media de la PIO 24 a los dos años es:

---

$$\text{PIO } 24 = 16.86 \pm 1.80 \text{ mmHg} \quad (\text{Min } 14, \text{ Max } 23)$$

---

La distribución de los valores de la PIO 24 nos muestra un desplazamiento de los rangos de presiones, respecto del rango de la PIO 2.

PIO <sub>24</sub> mmHg	n	%
14-16	14	23.7
16-18	27	46.7
18-20	16	26.4
20-22	1	1.6
22-24	2	3.3

Tabla XXVII Distribución de valores de la PIO a los 2 años

La correlación de la PIO final a los 24 meses con respecto de la edad es estadísticamente significativa ( $R = -0.23$  ;  $p < 0.05$ ).

## Variación en el tiempo

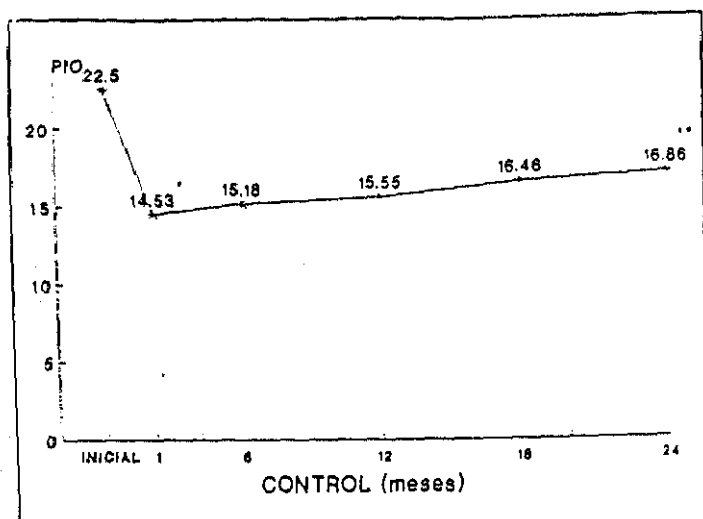


Fig. 12 Curva de la evolución en el tiempo de la presión intraocular.

\* Significación en el cambio respecto de la PIO inicial.

\*\* Significación en la evolución desde el mes a los dos años.

mmHg	$\bar{x}$	$\delta$	E.e	n
PIO <sub>0</sub>	22.5	2.4	0.31	60
PIO <sub>1</sub>	14.71	2.5	0.33	60
PIO <sub>2</sub>	13.63	3.0	0.38	60
PIO <sub>3</sub>	14.53	2.3	0.29	60
PIO <sub>4</sub>	15.18	2.2	0.29	60
PIO <sub>12</sub>	15.55	2.2	0.28	60
PIO <sub>18</sub>	16.46	1.9	0.25	60
PIO <sub>24</sub>	16.86	1.8	0.23	60

Tabla XXVIII Valores medios de la PIO en los controles a lo largo de los 24 meses de evolución

Según vemos la evolución de las PIO en el tiempo, todas ellas tienen diferencias significativas respecto de la PIO inicial, por comparación múltiple de medias.

$PIO_0/PIO_1$	$F = 54.76$	$p < 0.001$
$PIO_0/PIO_2$	$F = 71.01$	$p < 0.001$
$PIO_0/PIO_4$	$F = 48.39$	$p < 0.001$
$PIO_0/PIO_{12}$	$F = 43.66$	$p < 0.001$
$PIO_0/PIO_{18}$	$F = 33.08$	$p < 0.001$
$PIO_0/PIO_{24}$	$F = 28.47$	$p < 0.001$

Tabla XXIX Significación estadística de la comparación múltiple de medias entre la PIO inicial y los controles.

COMPARACION	MEDIAS	Significación
$PIO_3/PIO_4$	$F = 0.3867$	NS
$PIO_3/PIO_{12}$	$F = 0.9460$	NS
$PIO_3/PIO_{18}$	$F = 3.3624$	$p < 0.01$
$PIO_3/PIO_{24}$	$F = 4.9318$	$p < 0.01$

Tabla XXX Significación de la comparación de medias de la PIO al mes de la realización de la trabeculoplastia y los controles posteriores en el tiempo.

COMPARACION	MEDIAS	Significación
$PIO_1/PIO_2$	$F = 1.061$	$p < 0.01$

Tabla XXXI Significación de la variación entre la PIO en las primeras 24 horas y al séptimo día.

## 2) Flujo de humor acuoso.

---

### Previo a la trabeculoplastia

Se ha medido el flujo del humor acuoso 24 horas antes de la realización de la trabeculoplastia, manteniendo el tratamiento antiglaucomatoso. Los resultados obtenidos son los siguientes:

---

$$\text{Flujo de humor acuoso (F0)} = 1.3514 \pm 0.53 \mu\text{l/min}$$
$$(\text{Mín } 0.63 ; \text{Max } 2.92)$$

---

La distribución de frecuencias se muestran en la tabla XXXII.

$\mu\text{l/min}$	n	%
0.5-1.0	17	32.1
1.0-1.5	19	35.9
1.5-2.0	12	22.6
2.0-2.5	2	3.8
2.5-3.0	3	5.7

Tabla XXXII Distribución de los valores del flujo previo.

Los flujos medios según el tipo de fármaco son:

---

Timolol	$F_o = 1.3393 \pm 0.51 \mu\text{l/min}$
Timolol-Pilocarpina	$F_o = 1.5112 \pm 0.96 \mu\text{l/min}$
Timolol-DPV	$F_o = 1.2453 \pm 0.26 \mu\text{l/min}$

---

El análisis de la varianza de las medias por efecto de los fármacos, es estadísticamente significativo. ( $F \approx 7.0936$  ;  $p < 0.01$ ) Al comparar cada una de las medias se ven diferencias significativas entre el grupo Timolol-Pilocarpina y los otros dos grupos. ( $F = 6.8908$  y  $F = 5.37$  ;  $p < 0.01$ )

Los flujos medios según el estadio del campo y el estado de la papila son:

---

E.Aulhorn I	$F_o = 1.4415 \pm 0.53 \mu\text{l/min}$
II	$F_o = 1.3174 \pm 0.53 \mu\text{l/min}$
III	$F_o = 1.2790 \pm 0.57 \mu\text{l/min}$

---



---

E/P	0.3	$F_o = 1.5079 \pm 0.65 \mu\text{l/min}$
	0.4	$F_o = 1.4075 \pm 0.49 \mu\text{l/min}$
	0.5	$F_o = 1.1580 \pm 0.50 \mu\text{l/min}$
	0.6	$F_o = 1.2661 \pm 0.67 \mu\text{l/min}$

---

El análisis de la varianza del flujo inicial respecto del estado del campo visual y de la relación excavación-papila no presenta significación estadística. ( $F = 0.84$  y  $F = 0.38$  ; NS)

En relación al tiempo de evolución no existe una correlación con significación estadística ( $r = 0.16$  ; NS).

Con relación a la edad existe una correlación casi significativa ( $r = 0.22$  ;  $p < 0.1$ ).

Con relación a la PIO previa (PIO 0), no existe una correlación estadísticamente significativa ( $r = 0.12$  ; NS).

Con relación a la facilidad de salida (Co), existe una correlación estadísticamente significativa ( $r = 0.49$  ;  $p < 0.001$ ). La relación es lineal y se ajusta a la fórmula:

$$Fo = 0.59 + 8.13 \cdot Co$$

A las 24 horas.

Se ha medido el flujo de humor acuoso (F1), en los pacientes sometidos a trabeculoplastia láser, en tratamiento con timolol y AINE. Los resultados obtenidos fueron:

---

$$\text{Flujo de humor acuoso } F1 = 1.4127 \pm 0.42 \mu\text{l/min}$$
$$(\text{Min } 0.58 ; \text{Max } 2.64)$$

---

La distribución de frecuencias se muestra en la tabla XXXIII.

$\mu\text{l/min}$	n	%
0.5-0.8	5	10.2
0.8-1.1	9	18.3
1.1-1.4	11	22.4
1.4-1.7	12	24.4
1.7-2.0	9	18.3
2.0-2.3	3	6.1

Tabla XXXIII Distribución de valores del flujo 24 horas después.

Los flujos medios según el tratamiento previo son:

---

Timolol	$F1 = 1.1898 \pm 0.39 \mu\text{l/min}$
Timolol-pilocarpina	$F1 = 1.6293 \pm 0.37 \mu\text{l/min}$
Timolol-DPV	$F1 = 1.0885 \pm 0.36 \mu\text{l/min}$

---

El análisis de las varianzas de las medias en relación a los fármacos previos es estadísticamente significativo ( $F = 4.22$  ;  $p < 0.05$ ). Viéndose diferencias significativas entre el grupo de Timolol-pilocarpina y los otros dos grupos ( $F = 3.25$  ,  $F = 3.99$  ;  $p < 0.05$ )



A los siete días.

Se ha realizado medida del flujo de humor acuoso a los 7 días de aplicar el láser en el trabeculum, manteniendo igual medicación a la prescrita durante las primeras 24 horas.

---

Flujo de humor acuoso F2 =  $1.6387 \pm 0.6 \mu\text{l}/\text{min}$   
(Mín 0.62 ; Max 3.57)

---

La distribución por frecuencias se ve en la tabla XXXIV.

$\mu\text{l}/\text{min}$	n	%
0.5-0.8	6	10.1
0.8-1.1	6	10.1
1.1-1.4	10	18.2
1.4-1.7	11	20.3
1.7-2.0	8	14.2
2.0-2.3	4	7.3
2.3-2.6	3	5.5
2.6-2.9	3	5.5
2.9-3.2	0	0
3.2-3.5	2	3.7
3.5-3.8	1	1.8

Tabla XXXIV Distribución de los valores del flujo a los 7 días.

Las medias del flujo según el tratamiento farmacológico previo son:

---

Timolol	$F2 = 1.4226 \pm 0.57 \mu\text{l/min}$
Timolol-pilocarpina	$F2 = 1.7930 \pm 0.89 \mu\text{l/min}$
Timolol-DPV	$F2 = 1.4140 \pm 0.78 \mu\text{l/min}$

---

El análisis de la varianzas de las medias del flujo por efecto del fármaco previo no muestra diferencias estadísticamente significativas ( $F=0.82$  ; NS).

A los 6 meses

Se ha realizado medida del flujo de humor acuoso en el control de los 6 meses obteniéndose los siguientes resultados:

---

Flujo de humor acuoso  $F4 = 1.7972 \pm 0.71 \mu\text{l}/\text{min}$   
(Min 0.61 ; Max 3.241)

---

La distribución de los valores del flujo se pueden observar en la tabla XXXV.

$\mu\text{l}/\text{min}$	n	%
0.6-0.9	2	4.2
0.9-1.2	9	18.7
1.2-1.5	10	20.8
1.5-1.8	5	10.4
1.8-2.1	4	8.8
2.1-2.4	5	10.4
2.4-2.7	9	18.7
2.7-3.0	0	0
3.0-3.3	4	8.8

Tabla XXXV Distribución de los valores del flujo a los seis meses.

Las medias del flujo por grupos según el tratamiento farmacológico previo son:

---

Timolol	$F4 = 1.9179 \pm 0.67 \mu\text{l}/\text{min}$
Timolol-pilocarpina	$F4 = 2.0791 \pm 0.74 \mu\text{l}/\text{min}$
Timolol-DPV	$F4 = 1.4060 \pm 0.60 \mu\text{l}/\text{min}$

---

El análisis de la varianza por fármacos resulta significativo ( $F=3.05$  ;  $p<0.01$ ) viéndose diferencias entre el grupo de timolol-DPV y los grupos restantes.

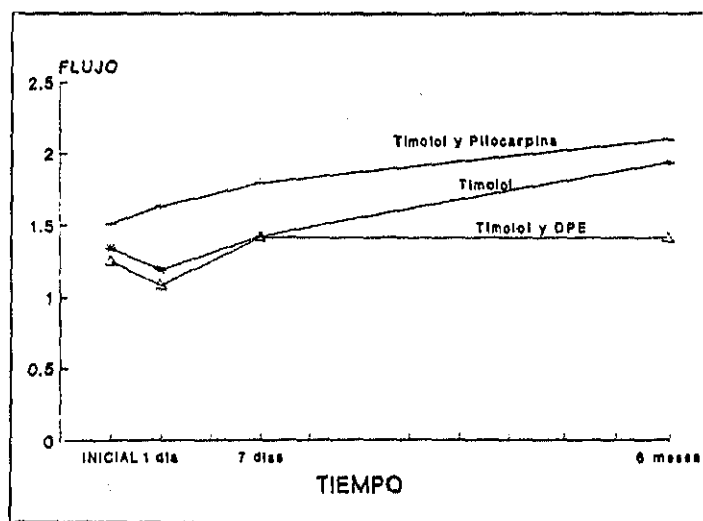


Fig.13 Curvas de las variaciones del flujo en el tiempo por grupos según los fármacos previos.

Las medias del flujo para los diferentes estadios del campo visual y estado de la papila son:

---

E.Aulhorn I	$F_4 = 1.9681 \pm 0.79 \mu\text{l/min}$
II	$F_4 = 1.6312 \pm 0.63 \mu\text{l/min}$
III	$F_4 = 1.9022 \pm 0.72 \mu\text{l/min}$

---

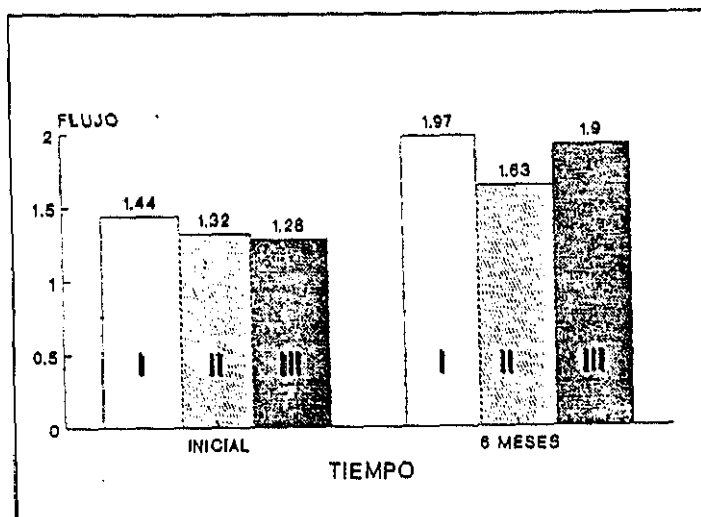


Fig.14 Histograma de los valores medios del flujo según los campos visuales y su variación en el tiempo.

---

E/P	0.3	$F_4 = 1.8067 \pm 0.98 \mu\text{l/min}$
	0.4	$F_4 = 1.7643 \pm 0.74 \mu\text{l/min}$
	0.5	$F_4 = 1.8810 \pm 0.61 \mu\text{l/min}$
	0.6	$F_4 = 1.8341 \pm 0.69 \mu\text{l/min}$

---

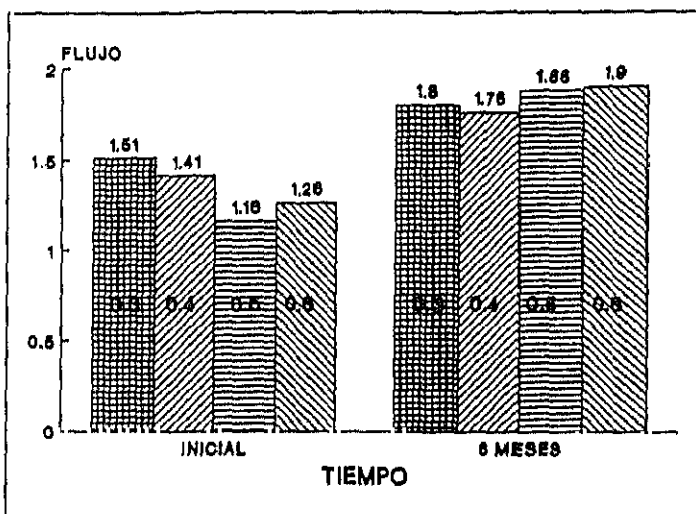


Fig.14 Valores medios del flujo por grupos ,según el estado de la papila.

El análisis de la varianza en relación con los campos visuales previos y la excavación papilar no son estadísticamente significativo ( $F=0.065$  y  $F=1.139$  , NS), no hallándose diferencias entre los distintos grupos.

Si hay correlación significativa con relación al tiempo de evolución ( $r= -0.46$  ;  $P<0.05$ ). Siendo la formula de regresión lineal:

$$F4 = 2.6 - 0.053 \cdot \text{tiempo evolución (meses)}$$

## Variación del flujo en el tiempo.

La media del valor del flujo inicial muestra diferencias significativas respecto de los valores de los flujos de controles posteriores. El valor del flujo muestra un aumento progresivo desde la aplicación del láser hasta los seis meses.

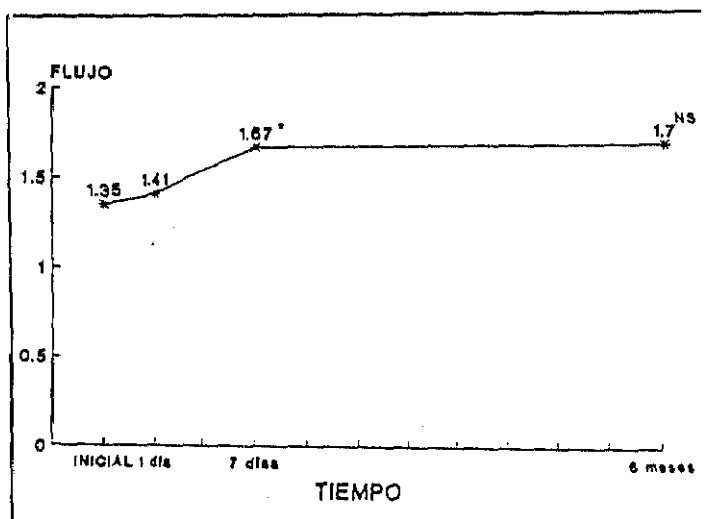


Fig.15 Curva de evolución del flujo en el tiempo.

(\*) Significación respecto de la inicial.

(NS) No hay significación en la variación desde el 7º día.

Flujo $\mu\text{l}/\text{min}$	Media	$\delta$	Err est	Nº
Flujo previo $F_0$	1.3514	0.53	0.074	53
Flujo 24 horas $F_1$	1.4127	0.42	0.060	50
Flujo 7 días $F_2$	1.6680	0.69	0.094	54
Flujo 6 meses $F_4$	1.7072	0.71	0.102	48

Tabla XXXVI Valores medios del flujo

COMPARACION	MEDIAS	Significación
$F_0/F_1$	$F = 0.087$	NS
$F_0/F_2$	$F = 2.012$	$p < 0.01$
$F_0/F_4$	$F = 4.565$	$p < 0.01$
$F_1/F_2$	$F = 1.209$	$p < 0.01$
$F_1/F_4$	$F = 3.304$	$p < 0.01$
$F_2/F_4$	$F = 0.583$	NS

Tabla XXXVII Tabla de significaciones estadísticas entre el flujo inicial y los controles posteriores.



### 3) Salida de humor acuoso

---

#### Previa a la trabeculoplastia

Se ha determinado la facilidad de salida  $C_0$ , la resistencia salida  $R_0$  ( $R=1/C$ ), y el índice de Becker  $Q_0$  ( $Q=PIO/C$ ) 24 horas antes de la realización de la trabeculoplastia, manteniendo la medicación antiglaucomatosa. Los resultados obtenidos son los siguientes:

---

Facilidad de salida  $C_0 = 0.094 \pm 0.033 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$

Resistencia salida  $R_0 = 12.210 \pm 5.13 \text{ mmHg} \cdot \text{min}/\mu\text{l}$

Índice de Becker  $Q_0 = 181.29 \pm 100.8$

---

La distribución de los valores de la facilidad de salida sigue una distribución normal. Tabla XXXVIII.

$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$	n	%
0.04-0.06	5	10.9
0.06-0.08	9	19.6
0.08-0.10	8	17.5
0.10-0.12	15	31.6
0.12-0.14	3	6.5
0.14-0.16	3	6.5
0.16-0.18	3	6.5

TABLA XXXVIII Distribución de los valores de la facilidad de salida inicial.

Con relación a la PIO inicial la facilidad de salida muestra una correlación estadística significativa (  $r = -0.23$  ;  $p < 0.01$ ) y sigue una relación lineal cuya formula es:

$$PIO = 24.4 - 18.39 \cdot Co$$

El análisis de la varianza para la facilidad de salida inicial no muestra diferencias significativas por efecto del estadio del campo visual, ni del estado de la papila ni por efecto de los farmacos.

No se observa correlación estadística significativa entre los valores de Co, la edad del paciente y el tiempo de evolución del glaucoma.

A las 24 horas

Se ha medido la facilidad de salida (C1), la resistencia (R1) y el índice de Becker (Q1) a las 24 horas, obteniéndose los siguientes resultados:

---

Facilidad de salida C1 =  $0.087 \pm 0.033 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$

Resistencia salida R1 =  $13.44 \pm 5.4 \text{ mmHg}\cdot\text{min}/\mu\text{l}$

Índice de Becker Q1 =  $192.5 \pm 97.4$

---

La muestra de la facilidad de salida tiene la siguiente distribución: tabla XXXIX.

$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$	n	%
0.02-0.05	5	11.3
0.05-0.08	11	25
0.08-0.11	19	43
0.11-0.14	5	11.3
0.14-0.17	3	6.8
0.17-0.20	1	2.2

Tabla XXXIX Distribución de los valores de la facilidad de salida a las 24 horas después de la trabeculoplastia.

A los 7 días.

Se ha medido la facilidad (C2) y la resistencia (R2) a la salida, además del índice de Becker (Q2) en el 7º día siendo los resultados los siguientes:

---

Facilidad de salida C2 =  $0.11 \pm 0.037 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$

Resistencia salida R2 =  $10.2367 \pm 3.72 \text{ mmHg}\cdot\text{min}/\mu\text{l}$

Índice de Becker Q2 =  $147.3 \pm 94.25$

---

La distribución de los valores de C2 se muestra en la tabla XL.

$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$	n	%
0.04-0.07	5	11.9
0.07-0.11	9	21.4
0.11-0.14	15	35.7
0.14-0.17	9	21.4
0.17-0.20	4	9.6

Tabla XL. Distribución de los valores de la facilidad de salida a los 7 días.

A los 6 meses

Así mismo, se ha realizado medición de la facilidad (C4), de la resistencia (R4) y del índice de Becker (Q4) en el control a los 6 meses, obteniendo los siguientes resultados:

---

Facilidad de salida C4 =  $0.168 \pm 0.047 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$

Resistencia Salida R4 =  $6.578 \pm 2.76 \text{ mmHg}\cdot\text{min}/\mu\text{l}$

Índice de Becker Q4 =  $88.65 \pm 49.46$

---

La tabla muestra la distribución por frecuencias de la facilidad de salida 6 meses después de la trabeculoplastia.

$\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$	n	%
0.06-0.09	4	8
0.09-0.12	3	6
0.12-0.15	6	12
0.15-0.18	13	26
0.18-0.21	12	24
0.21-0.24	8	16
0.24-0.27	4	8

Tabla XLI Distribución de los valores de la facilidad de salida a los seis meses

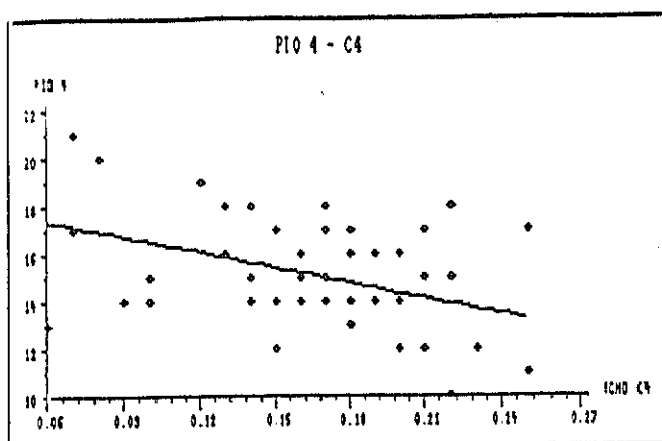


Fig.16 Relación de la PIO y la facilidad de salida a los 6 meses.

Con relación a la PIO 4 la facilidad de salida presenta una correlación estadísticamente significativa ( $r = -0.44$  ;  $p < 0.01$ ). La regresión simple muestra una recta de pendiente negativa de fórmula:

$$PIO\ 4 = 18.78 - 21.68 \cdot C4$$

## Variación en el tiempo

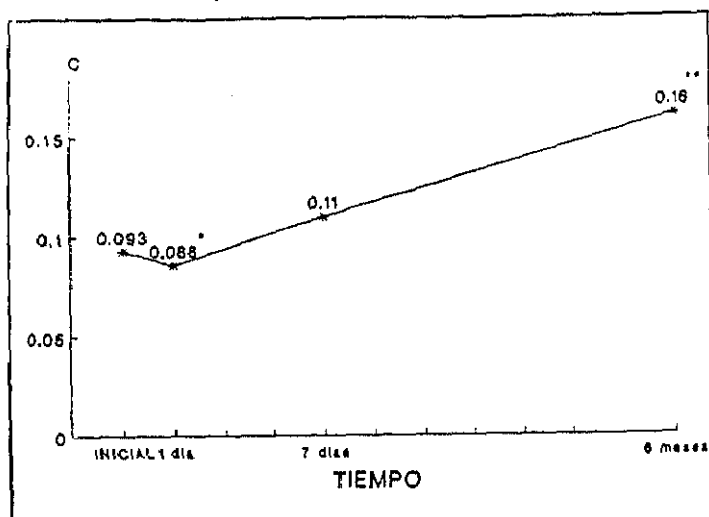


Fig.17 Curva de la evolución en el tiempo de la facilidad de salida trabecular.  
\* hay significación en el cambio a los seis meses

$\mu\text{l/min/mmHg}$	Media	$\delta$	Err est	Nº
Previa $C_0$	0.093	0.03	0.49	46
24 horas $C_1$	0.086	0.03	0.50	44
7 días $C_2$	0.11	0.03	0.57	43
6 meses $C_4$	0.16	0.04	0.68	49

Tabla XLII Valores medios de la facilidad de salida.

El valor de la media de  $C_4$  presenta diferencias significativas respecto de la  $C_0$ . La comparación de medias de los valores de la facilidad de salida en los diferentes controles tienen significación estadística (tabla XLIII). La facilidad de salida muestra un descenso a las 24h pero aumenta desde entonces hasta los seis meses.

COMPARACION	MEDIAS	Significación
$C_0/C_1$	F= 0.24	NS
$C_0/C_2$	F= 1.25	$p < 0.01$
$C_0/C_4$	F= 30.11	$p < 0.01$
$C_1/C_2$	F= 2.55	$p < 0.01$
$C_1/C_2$	F= 35.17	$p < 0.01$
$C_2/C_4$	F= 18.04	$p < 0.01$

Tabla XLIII Significación estadística de la comparación de medias de la facilidad de salida en el tiempo.

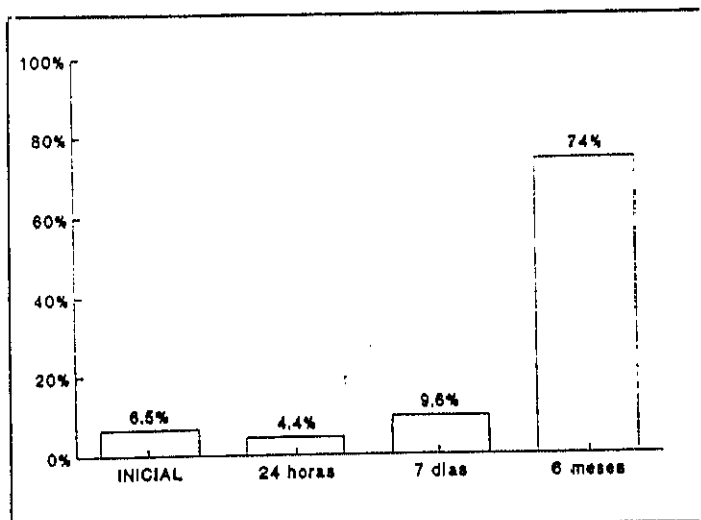


Fig.18 Variación en el tiempo de la facilidad de salida. Representación de porcentajes de ojos con  $C > 0.15$ .



mmHg·min/ $\mu$ l	Media	$\delta$	Err est	n
Previa $R_0$	12.21	5.13	0.76	46
24 horas $R_1$	13.44	5.47	0.83	44
7 días $R_2$	10.23	3.72	0.57	43
6 meses $R_4$	6.67	2.76	0.39	49

Tabla XLIV Valores medios de la resistencia a la salida

Indice de Becker	Media	$\delta$	Err est	n
Previo $Q_1$	191.2	100.8	15	46
24 horas $Q_2$	192.4	97.47	14.8	44
7 días $Q_3$	147.3	94.26	14.6	43
6 meses $Q_4$	96.91	71.11	10.1	49

Tabla XLV Valores medios del indice de Becker

## 4) Parámetros clínicos

### Tratamiento farmacológico, Campo Visual, Excavación Papilar

La evolución del tratamiento farmacológico, a lo largo del tiempo muestra una disminución inicial, seguida de un escape con reinstauración progresiva de la necesidad de tratamiento médico.

FARMACO	INICIAL	*1	6	12	18	FINAL
SIN FARMACO	-	56	51	51	37	37
TIMOLOL	37	4	9	9	23	19
DPE	1	-	-	-	-	-
PILOCARPINA	1	-	-	-	-	-
TIMOLOL + DPE	12	-	-	-	-	-
TIMOLOL + PILOCARPINA	6	-	-	-	-	4

Tabla XLVI Evolución del tratamiento farmacológico en los diferentes controles.

\* Momento en que se ajusta el tratamiento farmacológico después de la trabeculoplastia

La comparación estadística del porcentaje de pacientes que quedan sin tratamiento al final del estudio es significativo ( $p < 0.001$ )

ESTADIO AULHORN	INICIAL	%	FINAL	%
I	24	40	24	40
II	24	40	25	41.7
III	12	20	11	18.3

Tabla XLVII Evolución en el tiempo de estudio de los campos visuales.

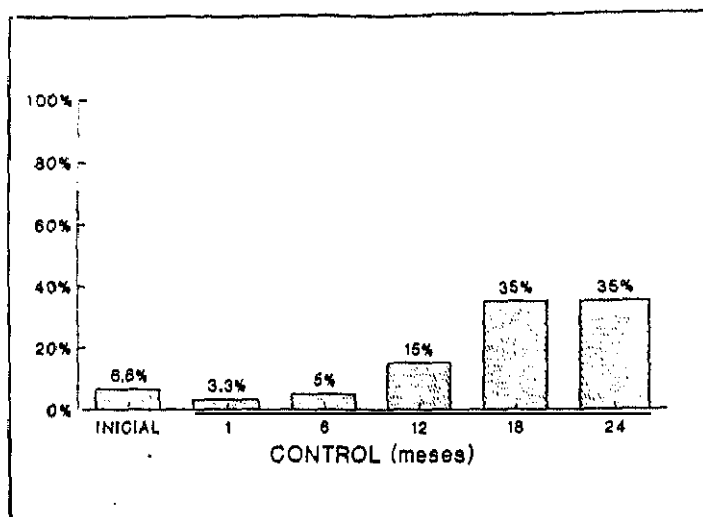


Fig.19 Evolución de la necesidad de tratamiento farmacológico en los diferentes controles.

La evolución de los campos visuales en el tiempo no presenta significación estadística.

EXCAVACION PAPILAR	INICIAL	%	FINAL	%
0.3	10	16.7	10	16.7
0.4	23	38.3	23	38.3
0.5	15	25	15	25
0.6	12	20	12	20

Tabla XLVIII Comparación del estado de la papila inicial y a los 24 meses.

\* Ninguna modificación presenta significación estadística.

La evolución del estado de la excavación papilar por grupos según la excavación inicial no muestra diferencias significativas.

## Criterios de control

CONTROL PAPILA	n	%
SI	60	100
NO	0	0

Tabla XLIX Control del estado de la papila

CONTROL C.VISUAL	n	%
SI	60	100
NO	0	0

Tabla L Control del estado del campo visual

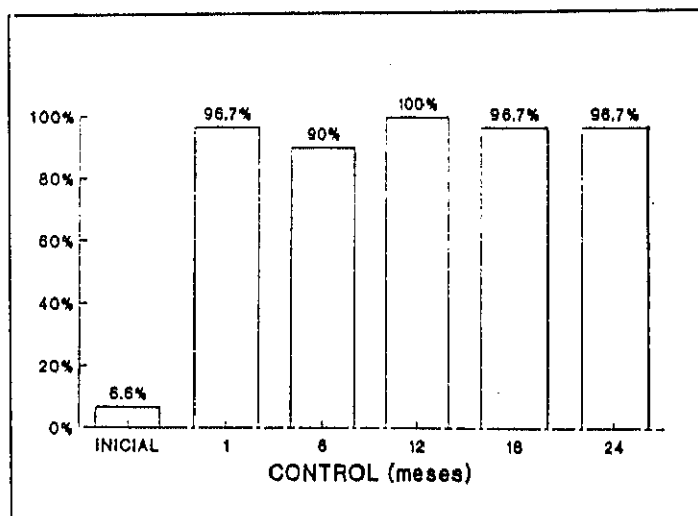


Fig.20 Control de la PIO por debajo de 21 mmHg, con y sin tratamiento farmacológico en los diferentes controles.

PIO < 21 mmHg	n	%
SI	58	96.7
NO	2	3.3

Tabla LI Control de la PIO

Las tablas de control según los criterios antes indicados muestran los porcentajes de control clínico a los 24 meses de evolución.

SIN FARMACOS	n	%
SI	41	61.7
NO	19	38.3

Tabla LII Control de tratamiento.

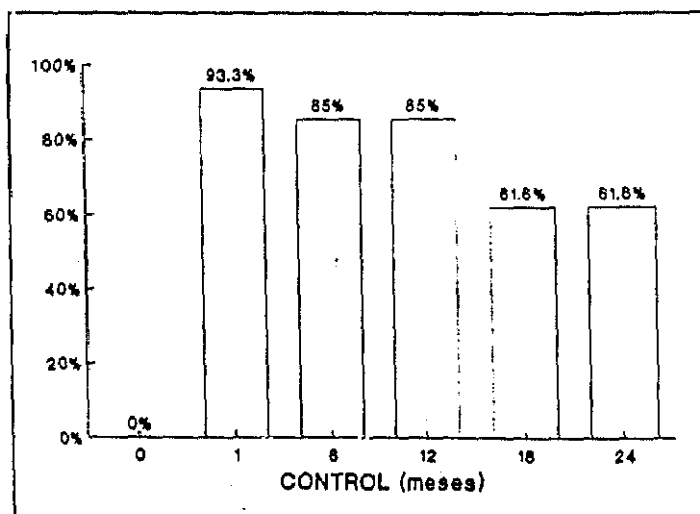


Fig. 21 Porcentajes de pacientes con PIO < 21 mmHg sin tratamiento farmacológico en los controles posteriores a la trabeculoplastia.

## 5) Función endotelial.

El estudio de la función endotelial se realizó mediante el cálculo de la constante de transferencia endotelial fluorofotométricamente. Los controles realizados a las 24 horas, 7 días, y 6 meses no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto de los valores previos (  $F = 0.069$  ;  $F = 0.32$  ;  $F = 0.91$  ).

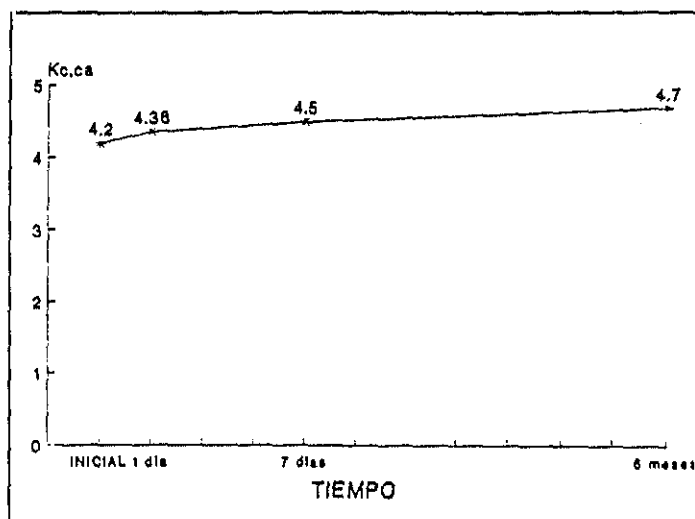


Fig.22 Evolución en el tiempo del coeficiente de transferencia endotelial.

ENDOTELIO	x	$\delta$	Min	Max
$K_{c,ca0}$ E-3	4.2	1.4	2.0	7.6
$K_{c,ca1}$ E-3	4.3	1.3	1.9	7.1
$K_{c,ca2}$ E-3	4.5	1.4	1.9	8.2
$K_{c,ca4}$ E-3	4.7	1.5	2.13	8.7

Tabla LIII Valores del coeficiente de transferencia endotelial en el tiempo de estudio.

$K_{c,ca0}/K_{c,ca1}$	$F = 0.069$	NS
$K_{c,ca0}/K_{c,ca2}$	$F = 0.32$	NS
$K_{c,ca0}/K_{c,ca4}$	$F = 0.91$	NS

Tabla LIV Significación estadística de la comparación de medias.

## 6) Análisis de los fracasos.

### a) PIO > 21 mmHg

Solo dos de los 60 ojos quedaron con PIO superior a 21 mmHg a los años incluso después de instaurar tratamiento médico complementario. Lo que representa el 3.3%.

La edad de estos pacientes era de 61 y 64 años; la PIO previa fue de 23 y 22 mmHg; el tiempo de evolución conocido 56 y 73 meses; uno se encontraba en tratamiento con timolol y el otro además asociaba DPE; el campo era estadio II de Aulhorn en ambos casos y la excavación papilar era de 0.4 y 0.5.

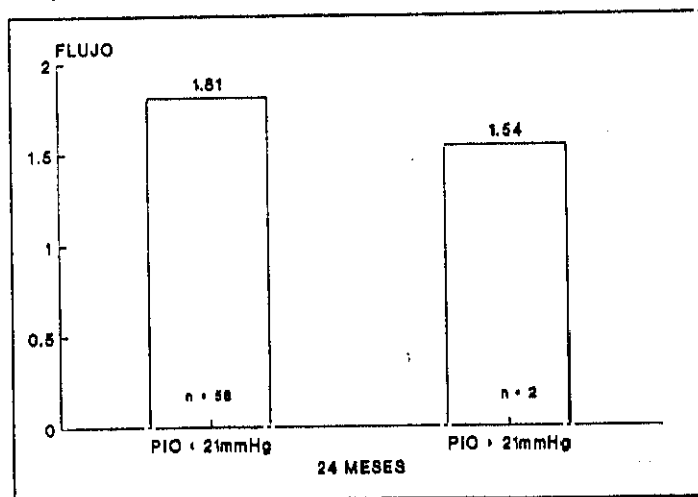


Fig.23 Comparación de los valores del flujo en los pacientes con PIO > 21mmHg y los pacientes con PIO 21 < 21mmHg.



Los flujos de estos pacientes presentan diferencias que no son comparables estadísticamente por ser la muestra pequeña. De igual manera la facilidad de salida muestra una mayor diferencia entre ambos grupos.

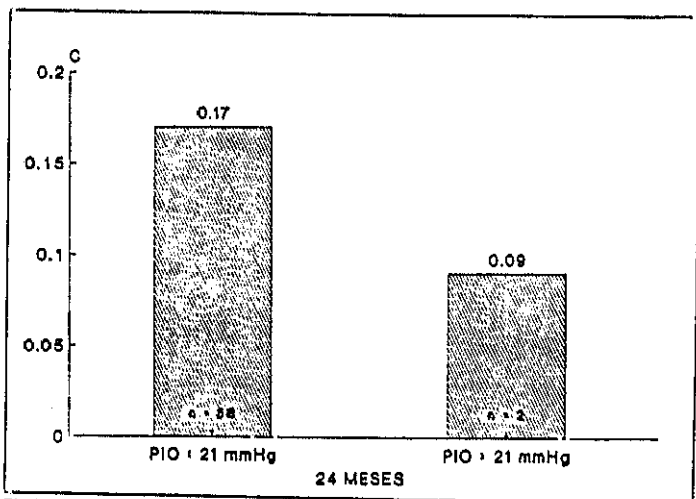


Fig.24 Comparación de la facilidad de salida C entre el grupo con PIO > 21mmHg y el grupo con y sin tratamiento con PIO < 21mmHg.

#### b) PIO < 21mmHg.

Al evaluar los dos grupos con y sin tratamiento se encuentran diferencias en los parámetros previos. Los parámetros comparados fueron edad media, tiempo de evolución, PIO previa, campo visual y excavación papilar.

Treintaisiete ojos estaban con PIO controlada y sin tratamiento farmacológico, y 21 quedaron con tratamiento.

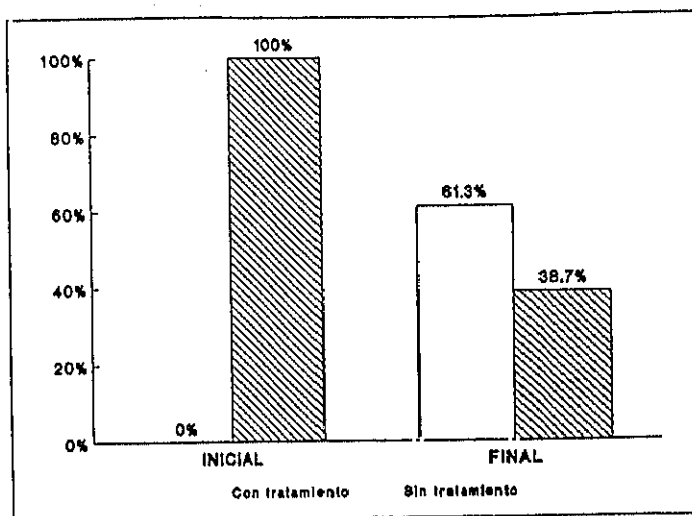


Fig. 25 Proporciones de los grupo con tratamiento y sin tratamiento inicial y tras dos años de la realización de la trabeculoplastia láser.

EDAD MEDIA	x	
SIN TRATAMIENTO	66.6	t = 1.1275
CON TRATAMIENTO	68.9	NS

Tabla LVIII Comparación de edad media entre el grupo con tratamiento y el sin tratamiento.

PIO previa	$\bar{x}$	
SIN TRATAMIENTO	22	$F = 2.1762$
CON TRATAMIENTO	23.30	$p < 0.1$

Tabla LIX Comparación de la PIO previa en ambos grupos.

TIEMPO EVOLUCION	$\bar{x}$	
SIN TRATAMIENTO	62.51	$F = 2.3593$
CON TRATAMIENTO	83.08	$p < 0.01$

Tabla LIX Comparación de las medias del tiempo de evolucion en los dos grupos.

C.V.	SIN TRAT	CON TRAT	Significacion
I	43.2	17.4	$p < 0.05$
II	45.9	47.8	NS
III	10.8	34.8	$p < 0.05$

Tabla LXI Comparación de porcentajes de grupos según en campo visual.

PAPILA	SIN TRAT	CON TRAT	Significación
0.3	18.9	8.7	NS
0.4	40.5	34.8	NS
0.5	27.0	21.7	NS
0.6	13.5	30.4	P<0.01

Tabla LXII Comparación de porcentajes entre los dos grupos según la excavación papilar.

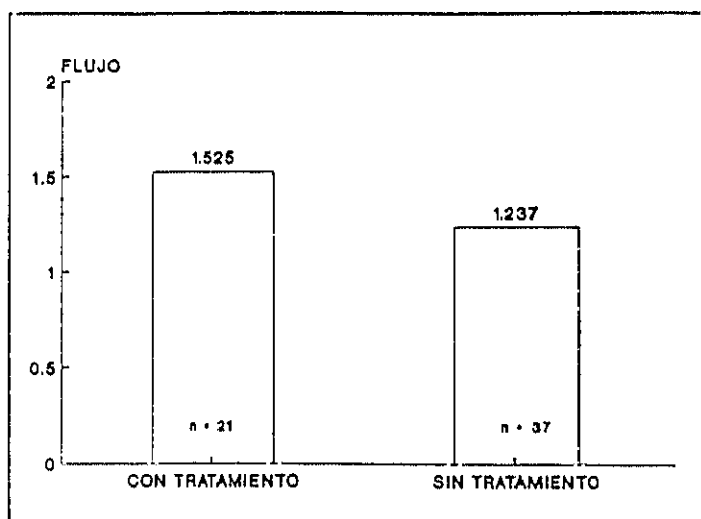


Fig.26 Comparación de los valores del flujo en las dos muestras.

\* Hay significación en la comparación de las medias.

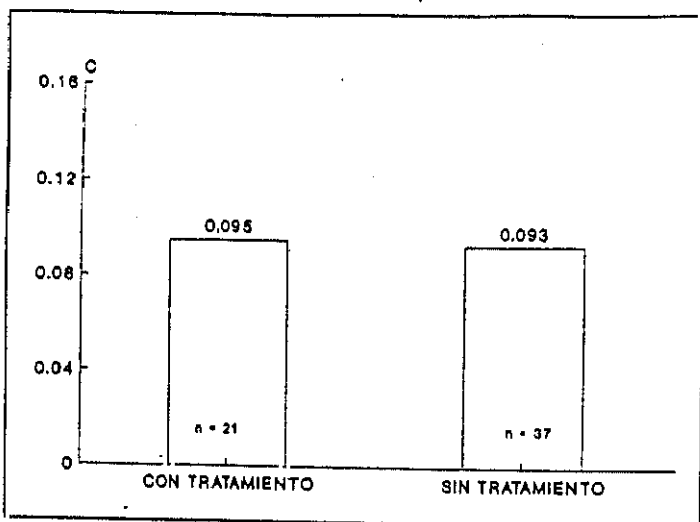


Fig. 27 Comparación de la facilidad de salida entre ambas muestras.  
\* No hay significación en la comparación de medias.

## **VI DISCUSION**

---

# 1) Técnica fluorofotométrica y glaucoma.

---

La fluorofotometría es un técnica no invasiva para la exploración del ojo humano in vivo. Es una técnica de exploración funcional. La fluorofotometría permite la determinación del flujo de acuoso en la cámara anterior.

JONES y MAURICE en 1966<sup>204</sup> aplican por primera vez la fluorofotometría para la medida de la producción del humor acuoso.

Desde entonces múltiples autores BLOOM, LEVENE y KIMURA 1976<sup>293</sup>; NAGATAKI 1975<sup>206</sup>; KAUFMAN 1970<sup>295</sup>; COAKES y BRUBAKER 1979<sup>294</sup>; YABLONSKY 1978<sup>207</sup>; ARAIE y SAWA 1980<sup>209</sup> han desarrollado modelos cinéticos parecidos para medir el flujo de humor acuoso. Todos ellos están basados en el cálculo del aclaramiento de fluoresceína en la cámara anterior.

A partir de la experiencia en individuos normales se ha intentado aplicar la fluorofotometría en el estudio de los pacientes que presentan alteraciones en la dinámica del acuoso en la cámara anterior. La fluorofotometría se ha mostrado eficaz en la investigación en glaucoma, por la posibilidad de medir el flujo del humor acuoso en la cámara anterior sin alterar las condiciones fisiológicas normales de la dinámica del acuoso en la cámara anterior.

Los primeros intentos se realizaron en crisis glaucomatociclíticas por NAGATAKI y MISHIMA 1976<sup>206</sup>. En ese mismo año se

realiza el primer estudio de la dinámica del humor acuoso en pacientes de glaucoma crónico simple por LEVENE y KIMURA<sup>396</sup>, encontrando que no existen diferencias en el flujo de entrada en cámara anterior entre los individuos normales y los pacientes glaucomatosos.

Los valores obtenidos del flujo de acuoso mediante fluorofotometría han sido comparados con los obtenidos con otras técnicas clásicas en la determinación del flujo de humor acuoso. Estas técnicas, como la perfusión a presión constante o la dilución de marcadores en cámara anterior, son invasivas, modificando en mayor o menor medida la fisiología normal del ojo. Los valores obtenidos por todas ellas están en un mismo rango entre 1 y 4  $\mu\text{l}/\text{min}$ .

Técnica	Autor	Flujo $\mu\text{l}/\text{min}$
PERFUSION	FRIEDENWALD (1932)	1.0
ISOTOPOS	KINSEY (1943)	4.0
PAH	BARANY (1949)	2.7
ALBUMINA*	MACRI (1970)	2.6
TONOGRAFIA	GRANT (1950)	1.6
TONOGRAFIA	BECKER (1958)	1.7

Tabla LXIII Valores del flujo de humor acuoso en individuos normales con técnicas invasivas.



Autor	Flujo $\mu\text{l}/\text{min}$	Técnica
GOLDMANN (1950)	$1.9 \pm 0.4$	I.V.
JONES y MAURICE (1966)	$2.47 \pm 0.17$	Iontoforesis
NAGATAKI (1975)	$1.9 \pm 0.4$	I.V.
BLOOM (1976)	$2.8 \pm 0.5$	Iontoforesis
YABLONSKI (1978)	$2.6 \pm 0.1$	Instilación
COAKES y BRUBAKER (1979)	$2.9 \pm 0.4$	Iontoforesis
ARAIE y SAWA (1980)	$1.7 \pm 0.1$	V.O.
SHENKER y YABLONSKI(1981)	$2.0 \pm 0.2$	Instilación
DAILEY y BRUBAKER (1982)	$2.1 \pm 0.5$	Iontoforesis
ARAIE (1983)	$1.6 \pm 0.2$	Instilación
MENERATH (1985)	$2.97 \pm 0.93$	Instilación

Tabla LXIV Valores del flujo de humor acuoso en humano normales obtenidos por diferentes autores.

Los valores obtenidos mediante fluorofotometría en poblaciones normales con los diferentes métodos se hallan dentro de este rango, Tabla LXIV

De los estudios<sup>311,306,312,316</sup> sobre el flujo del humor acuoso en poblaciones normales se conoce que:

1. No existen diferencias significativas entre sexos en el flujo de humor acuoso<sup>311</sup>.
2. El flujo de humor acuoso disminuye ligeramente con la edad. (  $-0.006 \mu\text{l}/\text{min}/\text{año}$  )<sup>306</sup>.
3. El flujo de producción de acuoso se reduce al 50% en el sueño<sup>316</sup>.
4. El flujo de humor acuoso permanece constante ante hechos fisiológicos cotidianos, como el decúbito o el cierre palpebral<sup>312</sup>.
5. En el ojo normal el flujo es independiente de la Presión intraocular<sup>311</sup>. ( Excepto para PIO extremas )
6. Existen grandes variaciones del flujo de un individuo a otro.
7. Pueden existir variaciones del flujo de un ojo al contralateral en un mismo individuo.
8. Existen variaciones diurnas del flujo de humor acuoso. ( A la mañana puede ser  $3.0 \mu\text{l}/\text{min}$ , mientras que en la mediodía es de  $2.4 \mu\text{l}/\text{min}$  )<sup>316</sup>

La fluorofotometría ya ha sido aplicada al estudio del glaucoma. Los estudios iniciales, en diferentes tipos de glaucomas, buscaban encontrar qué diferencias existían en los valores absolutos del flujo de humor acuoso. De los diferentes estudios fluorofotométrico del valor del flujo en el glaucoma se puede decir que no existe un

concepto claro de si este aumenta o por el contrario disminuye. Algunos trabajos encuentran aumentos del flujo, mientras que otros observan disminuciones<sup>303-311</sup>.

TIPO DE GLAUCOMA	Afecto $\mu\text{l/min}$	No afecto $\mu\text{l/min}$
Glaucoma Cortisónico	$2.1 \pm 0.6$	-
Glaucoma Crónico simple	$2.6 \pm 0.7$	-
Glaucoma Crónico simple	$2.7 \pm 0.9$	-
Glaucoma Crónico simple		-
Glaucoma Pigmentario	$3.0 \pm 0.6$	-
Glaucoma Pseudoexfoliativo	$2.0 \pm 0.6$	$2.4 \pm 0.7$
Crisis Glaucomatocicliticas		-
Síndrome Fuch's	$3.2 \pm 1.4$	$3.3 \pm 0.8$
Síndrome Iridocorneal	$2.4 \pm 1.2$	$1.8 \pm 0.2$
Síndrome de Horner	$2.2 \pm 0.5$	$2.1 \pm 0.6$
Distrofia Miotónica	$2.5 \pm 0.6$	-

Tabla LXV Valores del flujo de humor acuoso en ojos glaucomatosos y su comparación con el contralateral no afecto.(302-311)

De todas las aplicaciones de la fluorofotometría en el glaucoma, la que mayor importancia ha tenido ha sido el estudio del mecanismo de acción de fármacos antiglaucomatosos<sup>311-320</sup>.

FARMACO	AUTOR	Con farmaco $\mu\text{l}/\text{min}$	Ojo normal $\mu\text{l}/\text{min}$
TIMOLOL	YABLONSKY	$1.3 \pm 0.5$	$2.5 \pm 0.8$
TIMOLOL	BRUBAKER	$1.7 \pm 0.3$	$2.6 \pm 0.4$
BETAXOLOL	REISS	$1.8 \pm 0.4$	$2.7 \pm 0.6$
LEVUNOLOL	ARAIE	$1.6 \pm 0.4$	$1.8 \pm 0.5$
METIPRANOLOL	MENERATH	$1.7 \pm 0.6$	$3.9 \pm 1.2$
PILOCARPINA	NAGATAKY	$2.8 \pm 0.6$	$2.4 \pm 0.4$
PILOCARPINA	ARAIE	$1.6 \pm 0.3$	$1.6 \pm 0.3$
FENILEFRINA	LEE	$2.6 \pm 0.6$	$2.6 \pm 0.7$
EPINEFRINA	NAGATAKY	$2.9 \pm 0.7$	$2.5 \pm 0.4$
ISOPROTERENOL	BRUBAKER	$3.2 \pm 0.9$	$3.1 \pm 0.9$
SALBUTAMOL	COAKES	$3.5 \pm 0.7$	$2.6 \pm 0.7$
CLONIDINA	LEE	$1.9 \pm 0.6$	$2.4 \pm 0.7$
ACETAZOLAMIDA	DAILEY	$1.5 \pm 0.3$	$2.5 \pm 0.5$
TIMOLOL+ EPINEFRINA	HIGGINS	$1.4 \pm 0.3$	$2.5 \pm 0.5$
TIMOLOL+ ACETAZOLAMIDA	DAILEY	$1.2 \pm 0.2$	$2.5 \pm 0.5$

Tabla LXVI Valores del flujo de acuoso en cámara anterior tras la aplicación de fármacos comparado con el ojo adelfo sin tratamiento.

Las técnicas fluorofotométricas no se han empleado a gran escala en el estudio de los pacientes glaucomatosos. La causa de esto, quizás halla sido la ausencia durante mucho tiempo de fluorofotómetros de uso clínico comercializados<sup>311</sup>.

La segunda causa que ha hecho de la fluorofotometría una

técnica aplicada solo en investigación y en escasos centros es la laboriosidad de la medida. Para el calculo del flujo en un paciente se requiere un trabajo superior a seis horas. (cuando se utilizan técnicas por instilación)

Otra razón sería la falta de utilidad que tiene el valor aislado del flujo de humor acuoso en el manejo clínico del glaucoma<sup>311</sup>.

BRUBAKER<sup>311</sup> afirma que la fluorofotometría puede llegar a constituir una ayuda mayor en la investigación y en la clínica del glaucoma.

La fluorofotometría es en la actualidad la técnica de medida del flujo de humor acuoso mas inocua de que disponemos. Métodos como la perfusión a presión constante o la dilución de marcadores en la cámara anterior que precisan de la paracentesis repetida de la cámara anterior, son impensable en investigación humana. Por otro lado representan una grave alteración de la fisiología normal del ojo<sup>321</sup>.

La tonograffa era la técnica utilizada normalmente en el estudio del flujo de humor acuoso en humanos. El valor obtenido por este procedimiento está sometido a múltiples modificaciones inducidas por la técnica misma.

- 1) Al realizar la medida se eleva la PIO, disminuyendo la producción del humor acuoso.
- 2) La presión venosa episcleral se eleva al realizar la medida.
- 3) Se desconoce su repercusión sobre la vía uveoescleral.
- 4) El aumento de presión ejercido produce una salida aumen-

tada el contenido sanguíneo uveal.

El protocolo de Yablonsky es un método válido para la medición del flujo en cámara anterior. La experiencia de uso desde el año 1985 ha dado buenos resultados que su vez pueden ser confrontados con los de otros protocolos<sup>203-209</sup>.

Los posibles errores teóricos en el cálculo del aclaramiento de la fluoresceína parecen neutralizarse entre sí, obteniendo valores del flujo y de transferencia endotelial comparables a otros protocolos<sup>204,206,207</sup>.

Las variaciones de los valores permiten analizar la evolución del proceso. Igualmente son válidos los valores absolutos del flujo y del coeficiente de transferencia endotelial<sup>207,292,208</sup>.

El protocolo de Yablonsky permite cierta versatilidad pudiéndose calcular el flujo incluso en tiempos tardíos. En los que las pendientes de las curvas de córnea y cámara anterior son diferentes<sup>207</sup>.

Al analizar los resultados, los valores absolutos presentan una variabilidad interindividual. El flujo del humor acuoso, como ya vimos, está sujeto a gran cantidad de influencias nerviosas hormonales y metabólicas. Un hecho conocido es su variación circadiana. A la vez se ha de tener en cuenta que los valores medidos son del orden de  $10^{-6}$  l.

Cuando realizamos el análisis estadístico de una muestra

grande encontramos que frente a la variabilidad individual de los datos, éstos siguen una distribución normal y tienen homogeneidad en la variánza.

La técnica de instilación presenta la ventaja de su inocuidad. En nuestra experiencia no hemos tenido ninguna reacción adversa. Sin embargo, la técnica de instilación es pesada por el excesivo tiempo que requiere (una media de 6 horas) puede desanimar tanto al paciente como al investigador.

El tipo de fluorofotómetro empleado con medidas seriadas en un eje axial tiene una gran reproductibilidad<sup>207,322,323,324</sup>.

De especial importancia es la sistematización de los estudios realizados con el fluorofotómetro. Cambios mínimos en el centrado, en la instilación de fluoresceína, en el horario o del cumplimiento del tratamiento pueden variar los resultados.

## 2) Selección de pacientes

### Criterios de control.

---

Los criterios de selección fueron elegidos de la experiencia en trabeculoplastias controladas a largo plazo en la sección de glaucoma y de la bibliografía, sobre factores que pueden influenciar el éxito a largo plazo de la trabeculoplastia láser de argón.

A partir de la aceptación de la trabeculoplastia láser de argón como un método válido en el control de la PIO, (WISE y WITTER<sup>223</sup>), se comenzó una amplia investigación sobre las indicaciones y posibilidades de la irradiación con láser de la malla trabecular como método terapéutico en diferentes tipos de glaucoma.

En un principio se utilizó la trabeculoplastia láser en el enfermo mal controlado, con máximo tratamiento médico, ofreciéndose la terapéutica láser como una alternativa previa a la cirugía<sup>225</sup>. FINCK<sup>327</sup> la indicaba como sustituto de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en la terapéutica médica del glaucoma de ángulo abierto.

Tras una cautela exagerada en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, se pasó, quizás por su inocuidad y por su potencial alta eficacia, a la aplicación en todo tipo de glaucomas, llegándose a proponer su uso en el glaucoma crónico de ángulo cerrado<sup>225,328,329,330</sup> y en los glaucomas juveniles<sup>329</sup>.

Para algunos, la trabeculoplastia láser de argón ha defraudado las esperanzas puestas en esta técnica, pensando que es una técnica



ineficaz e incluso peligrosa, por dañar un área considerable del trabéculum y posponer la cirugía en espera de su eficacia y no estar exenta de riesgos al comprometer, en glaucomas muy avanzados, los restos de campo en la primera fase hipertensiva<sup>434</sup>.

Para otros se ha convertido en el medio fundamental de la terapéutica del glaucoma, aplicándolo como terapia inicial<sup>330,331,332,333</sup>.

Están ahora apareciendo los primeros resultados a largo y medio plazo, de 10 y 5 años de seguimiento<sup>334-344</sup>.

Un concepto variable de unos trabajos a otros, e importante para aceptar la validez de los mismos, es el de éxito terapéutico de la trabeculoplastia láser. Así por ejemplo, en unos estudios se considera éxito terapéutico el disminuir la PIO por debajo de un determinado valor<sup>345</sup>, por ejemplo 20mm de Hg, con independencia de la terapia médica acompañante. En otros, se considera éxito terapéutico el descenso de un determinado descenso medio de la PIO.

Para los menos el éxito terapéutico se asocia al control del glaucoma, considerando como éxito la PIO, que mediante terapia médica asociada o sin ella, es suficiente para prevenir el daño progresivo del nervio óptico y la retracción del campo visual<sup>343,344</sup>.

Así dependiendo de cómo se defina el éxito terapéutico se han publicado resultados con éxitos a corto y medio plazo, que van desde el 65% hasta el 97%<sup>223,225,227</sup>.

Hoy en día se tiende a aplicar en glaucomas de ángulo abierto, pese a que se siguen informando resultados en pacientes con

glaucomas de ángulo estrecho previa gonioplastia<sup>328,329,330</sup>.

De los glaucomas de ángulo abierto, el mejor pronóstico lo tendrán:

- Glaucoma Primario de Angulo Abierto.
- Glaucoma Capsular.

El tratamiento con láser del glaucoma pigmentario no es tan generalmente aceptado como lo son las dos indicaciones previas<sup>346</sup>. La efectividad de la trabeculoplastia en este tipo de glaucoma ha resultado muy variable en las diferentes series<sup>276,347</sup>. LUNDE ha visto que puede resultar potencialmente nociva en sujetos de edad avanzada con síndrome de dispersión pigmentaria, asociado a glaucoma de larga evolución, pues a los 9 meses la PIO se eleva por encima de los niveles pretratamiento<sup>380</sup>. Lunde especuló que el láser podría causar un mayor daño en la malla trabecular, dado que se producía una absorción mayor de energía por la malla trabecular profunda pigmentada. De igual manera se ha comprobado que la intensa pigmentación del ángulo se asocia a una respuesta hipertensiva inmediata de mayor intensidad<sup>348</sup>.

Muchos de los primeros estudios sobre trabeculoplastia láser argón no separaban el glaucoma pseudoexfoliativo capsular del GPAA<sup>223,226,276,368,376</sup> obteniendo resultados similares en ambos grupos. En otros estudios<sup>286,225,377,378,379</sup> se informaba de caídas de la PIO mayores en este tipo de glaucoma capsular, pues las presiones previas al tratamiento láser eran también superiores. Si bien estos resultados se obtienen en los primeros meses del tratamiento. A medio plazo, entre los 6 meses y los 2 años, la PIO escapa al control

y de una forma brusca se recuperan los valores tensionales previos<sup>373,380,377,363</sup>, fenómeno conocido como "drift". El mecanismo de este escape no es bien conocido pero podría ser debido a la reobstrucción de la malla trabecular por el material pseudoexfoliativo.

Ahora que se tiene conocimiento de las posibilidades de control tensional de la trabeculoplastia láser y de los problemas de seguimiento que puede conllevar su uso<sup>381,382,383</sup>, el glaucoma pseudoexfoliativo, es una de las indicaciones con índice de éxito mejor a medio plazo.

Glaucoma de ángulo abierto en el ojo afáquico. De manera general los ojos afáquicos responden, menos favorablemente a la trabeculoplastia láser de argón<sup>223</sup>. Así THOMAS<sup>225</sup> demuestra solamente éxito en el 59%, con una caída media de las tensiones de 2 mmHg en el glaucoma de ángulo abierto en afáquicos, frente a un 89% de éxitos con una caída media de PIO de 7 mm Hg en los ojos fáquicos. Otros autores encuentran disminuciones de la PIO iguales en ambos tipos de ojos, no encontrando diferencias significativas entre las tensiones medias finales, ni en el índice de éxitos<sup>276</sup>.

De manera genérica se puede recomendar la trabeculoplastia láser en el ojo afáquico, y mas especialmente en afacos con técnica intracapsular dado el mal resultado de la cirugía en estos pacientes, sabiendo que el resultado será variable<sup>349,350</sup>. Por el contrario, la trabeculoplastia láser de argón en los ojos afacos por técnica extracapsular o pseudofacos, los resultados obtenidos serán iguales a los obtenidos en ojos fáquicos en descenso medio de la PIO, así como en duración<sup>351,350</sup>.

En ojos con los dos problemas, catarata y glaucoma de ángulo abierto, se ha sugerido que la trabeculoplastia láser debería ser realizada antes de la cirugía de la catarata, aproximadamente entre 6 y 8 semanas dada la mayor eficacia del método en los ojos fáquico<sup>335</sup>. Si bien se ha de tener en cuenta que la cirugía de la catarata, ya sea por intracapsular, con paso de vítreo a la cámara anterior, o extracapsular, con una reacción inflamatoria importante por los restos corticales, pueden comprometer el funcionamiento de la trabeculoplastia<sup>352,353,354</sup>.

Especial interés tendrá en los casos de catarata y glaucoma, el conocimiento preciso del estadio evolutivo del glaucoma, la PIO previa al tratamiento, la edad y el control médico del mismo, así como conocer bien la eficacia esperable de la trabeculoplastia en estos casos, antes de plantear la estrategia de tratamiento. Se ha visto que en cirugía extracapsular con implante de LIO en cámara posterior, y glaucoma controlado por dos fármacos, o mal controlado pero con PIO no superiores a 25-28 mm Hg, la trabeculoplastia puede ser efectiva<sup>354</sup>.

La trabeculoplastia láser de argón en el glaucoma primario de ángulo abierto ha variado mucho su indicación a lo largo del tiempo, mejorando notablemente los índices de éxito según se iba reduciendo su indicación, y se aplicaba en estadios menos avanzados del glaucoma. Desde su indicación como método prequirúrgico<sup>225</sup>, hasta la aplicación como primera medida terapéutica del glaucoma<sup>332,333,331,330</sup>, pasando por la aplicación en ojos con PIO controlada con tratamiento médico<sup>286,345</sup>, existe un amplio abanico de indicaciones que se verán determinadas por unos factores condicionantes del

éxito terapéutico.

El primero será la edad, si bien es ampliamente aceptado como uno de los factores mas condicionantes del éxito terapéutico<sup>223,225,224, 227,343,355,356</sup>, para otros autores<sup>244</sup> no existe diferencia significativa de los éxitos obtenidos dependiendo de la edad.

Los pacientes por encima de los 40 años parecen tener una respuesta mucho mas favorable<sup>224,343</sup> a la trabeculoplastia láser, viéndose incrementados los índices de éxito con la edad, hasta un 91%, que encuentra WISE<sup>223</sup>, en pacientes de 70 años o mayores. En estos pacientes, la trabeculoplastia presenta la ventaja de poder disminuir o suprimir la medicación, que en muchos casos puede estar contraindicada por problemas cardíacos o pulmonares. Y otra ventaja añadida a su mejor éxito terapéutico es el tiempo limitado de evolución futura del glaucoma, que en muchas ocasiones hará posible que la trabeculoplastia mantenga su eficacia durante toda la vida del paciente, no siendo necesario otra terapia, evitando la cirugía.

La PIO previa al tratamiento con láser será otro de los factores importantes, determinantes del éxito<sup>356,224,285,276</sup>. La reducción de la PIO que uno puede esperar después de la trabeculoplastia depende de la PIO previa al tratamiento. Los ojos con PIO mas alta tendrán una caída tensional absoluta mayor. Sin embargo, esto no implica que los ojos con PIO mas altas tengan índices terapéuticos mayores. Estos ojos requieren caídas de la PIO aun mayores que las que el láser pueda producir. THOMAS<sup>225</sup> demostró reducciones de la PIO hasta del 40% en los ojos con presiones superiores ha 30 mm Hg, con caídas absolutas de 14 mm Hg, pero aun y con todo insuficientes

para dejar las PIO controladas.

En la mayoría de las series informadas, la presión pretratamiento está en el rango de 20 a 29 mm Hg. En estas series el éxito inicial alcanza fue entre el 70% y el 90%, siendo el cambio medio de la PIO entre 6 y 10 mm Hg. Por lo que se deduce que la trabeculoplastia láser es particularmente efectiva en los ojos con este rango de tensiones.

Cuando la presión previa al tratamiento es inferior a 20 mmHg, la reducción será menor, siendo de 3 a 4 mmHg<sup>345</sup>. Esta pequeña caída, en ocasiones, puede ser suficiente para prevenir un deterioro mayor del nervio óptico y del campo visual y en otros el asegurarnos, una curva tensional inferior siempre a 20 mmHg, o la retirada del tratamiento médico, sobre todo cuando no se tiene fiabilidad en el cumplimiento.

El estadio evolutivo del glaucoma, determinará la indicación del tratamiento del láser, por las complicaciones inmediatas y por el comportamiento del la trabeculoplastia en el tiempo<sup>357</sup>.

Al existir, una reacción hipertensiva en las primeras horas del postoperatorio<sup>277,290,358-361</sup>, y en ocasiones de duración mas prolongada, en los glaucomas mas avanzados (estadios III y IV de Aulhorn), con una mayor susceptibilidad del nervio óptico a las presiones elevadas, se pueden tener pérdidas del campo importantes pese a un posterior control de las presiones intraoculares.

Otro factor importante en la indicación de trabeculoplastia en los

glaucomas avanzados, ha de ser el conocimiento del fenómeno de "drift"<sup>276,347</sup>, mas típico de los glaucomas capsulares, en los que la PIO se puede elevar de manera repentina a los niveles previos de la trabeculoplastia, generalmente pasado un tiempo de buen control tensional. De igual manera se ha de tener siempre presente que la eficacia de la terapia láser es temporal, es decir, que existe un porcentaje de pacientes que progresivamente en el tiempo pierden el control tensional<sup>362,363</sup>.

Por lo tanto serían aconsejables dos tipos de medidas en estos pacientes: La primera, comenzar por una trabeculoplastia láser de 180°, puesto que la respuesta hipertensiva es menor en estos casos<sup>361,249,254</sup>, y por que del comportamiento de ese ojo, en respuesta hipertensiva precoz, se puede predecir el comportamiento de la trabeculoplastia de los 180° restantes y del otro ojo<sup>348</sup>. La segunda, en todos los caso necesaria, pero en estos especialmente, es la revisión periódica tensional y campimétrica.

Otra medida podría ser, el mantenimiento de la terapia médica pese a un control tensional por debajo de 19mmHg, para conseguir PIO mas bajas, medida conveniente en los glaucomas muy evolucionados, para evitar picos tensionales en la curva tensional y para "amortiguar" los efectos de un posible escape del control tensional.

Los primeros estudios, indicaban que la raza y el sexo no afectaban los índices de éxito de la trabeculoplastia láser<sup>364,365</sup>. Mas recientemente SCHWARTZ<sup>243</sup> ha visto, que en el seguimiento a largo plazo, los índices de éxito eran significativamente diferentes, entre blancos y negros. Solamente el 32% de los trabeculoplastias

tenían éxito a los 5 años en pacientes negros frente a el 62% de éxitos en pacientes blancos en igual período de tiempo. Otros estudios se han realizado en otras razas<sup>366,367</sup>.

Otro de los factores, mencionado por TUULONEN<sup>344</sup>, que condicionarían una respuesta favorable, sería la aplicación de la trabeculoplastia láser como terapéutica inicial del glaucoma, y su aplicación previa al uso crónico de la pilocarpina.

El uso de la trabeculoplastia láser como tratamiento inicial del glaucoma fue indicado en un principio en países de nivel socioeconómico y cultural bajo como método de conseguir un buen control de las tensiones intraoculares, ante la dificultades de seguimiento y cumplimiento de la terapia médica en estos países<sup>331,332</sup>.

Sin embargo, la indicación de su uso inicial en el tratamiento antiglaucomatoso en países desarrollados en los que es posible un seguimiento, es hoy por hoy un hecho<sup>342,330,368</sup>. TUULONEN ha realizado un estudio comparativo del control del glaucoma inicial, con láser frente a la medicación, no encontrando diferencias significativas en el control tensional ni en el campimétrico, e incluso encontrando mayor respeto del anillo neural en los tratados con láser<sup>330</sup>.

En EEUU, esta indicación de la trabeculoplastia láser es uno de los temas de investigación del Glaucoma Láser Trial, siendo objeto de un estudio multicéntrico<sup>361</sup>.

Otro factor pronóstico se consideró la realización de la trabecu-



loplastia por un oftalmólogo con experiencia. Sin embargo, existe en la bibliografía estudios que no corroboran este factor<sup>369,370</sup>.

La cirugía previa a la trabeculoplastia láser ya sea, cirugía de catarata o cirugía filtrante, se ha considerado como un factor negativo en el éxito del control glaucomatoso<sup>371,372</sup>.

La trabeculoplastia láser en el ojo glaucomatoso sometido a cirugía filtrante previa proporciona resultados variables<sup>373,371,372,374,375</sup>. Frente a resultados iguales a los obtenidos en ojo sin cirugía con tasas de éxito de hasta el 66%<sup>372</sup>, otros autores encuentran una efectividad mucho menor<sup>373</sup>. Parece que aunque la capacidad funcional y estructural del trabéculum pueden ser alteradas por la cirugía filtrante, la trabeculoplastia láser puede mantener su efecto.

Generalmente la trabeculoplastia, cuando se aplica en un ojo sometido a cirugía filtrante, es porque la cirugía ha fallado en el control de la PIO. Por otro lado la cirugía se aplica cuando la terapia médica máxima ha sido incapaz de controlar la evolución del glaucoma y por tanto serán glaucomas bastante evolucionados. Por lo tanto, cuando se realiza la trabeculoplastia son muchos los factores favorables para el fracaso a medio plazo. Pese a todo esto, hay quien justifica, la aplicación del láser en estos pacientes, al menos de prueba, por su bajo riesgo frente al riesgo de una segunda intervención.

En los glaucomas secundarios de ángulo abierto una de las mayores dificultades en el análisis de la respuesta a la trabeculoplastia láser argón, es el número limitado de las series de pacientes.

Por otro lado pocos son los estudios que han controlado a estos pacientes durante períodos largos de tiempo.

La mayoría de los estudios sobre trabeculoplastia en ojos con uveítis no consideran el tipo ni la severidad del proceso inflamatorio. La mayoría de autores considera que la respuesta a la trabeculoplastia es pobre en estos casos<sup>242,347,373,225,384,385</sup>. SPAETH<sup>386</sup> propone que si hay inflamación mínima y el daño estructural de la malla trabecular es pequeño se pueden esperar en algún ojo una respuesta favorable a la trabeculoplastia. Sin que ninguna mejora pueda esperarse en los ojos con un bloqueo trabecular extenso o cuando la trabeculoplastia láser exacerbe la uveítis.

En el glaucoma postraumático por recesión angular, los resultados obtenidos por la trabeculoplastia en el control de este tipo de glaucoma ha sido malo<sup>373,385</sup>, y en los casos en que se tuvo una buena respuesta inicial, esta no se mantuvo en el tiempo<sup>226</sup>.

La mayoría de las observaciones hechas en otros tipos de glaucomas secundarios, están basadas en muy pocos ojos y con seguimientos muy cortos con unos índices de éxito terapéutico bajos.

Los glaucomas por síndrome iridocorneal endotelial y trabeculodisgenesia no han tenido una respuesta favorable<sup>225,386</sup>.

Los ojos afectados por el síndrome de Sturge-Weber, tienen una respuesta insuficiente<sup>386</sup>.

En el glaucoma inducido por esteroides se observa una respuesta

hipotensora que logra el control de la PIO<sup>225,385</sup>.

Otra indicación es la repetición de la trabeculoplastia cuando una anterior ha fracasado<sup>387-402</sup>.

Los primeros estudios sobre repetición de la trabeculoplastia láser reportaban reducciones de la PIO mínimas<sup>225,347</sup>. Sin embargo la bibliografía posterior informa de tasas de éxito entre el 38% y el 53%<sup>401,256</sup>. Lo ojos que tienen una respuesta inicial buena y duradera son los candidatos a una segunda sesión de láser.

Definitivamente, es por ello que nosotros consideramos como criterios de buen pronóstico:

- El glaucoma primario de ángulo abierto
- La edad
- La PIO previa
- El tiempo de evolución
- El estado de la papila y campo visual

### 3) Dinámica del humor acuoso en la muestra glaucomatosa.

---

#### 1) Flujo y glaucoma

El valor de flujo en cámara anterior encontrado en nuestra muestra es de  $1.35 \pm 0.53 \mu\text{l}/\text{min}$ .

Este valor es claramente inferior al valor en muestras de individuos sanos encontrado por otros autores (YABLONSKY  $2.4 \mu\text{l}/\text{min}$  ; BRUBAKER  $2.5 \mu\text{l}/\text{min}$  ) y por nuestro grupo de trabajo ( $2.1 \mu\text{l}/\text{min}$ ).

También es marcadamente inferior al valor del flujo hallado en poblaciones glaucomatosas en la bibliografía ( BLOOM  $2.7 \mu\text{l}/\text{min}$  ; PHAM-DUY  $2.3 \mu\text{l}/\text{min}$  ; BENEYTO  $2.23 \mu\text{l}/\text{min}$  ).

El valor en nuestra muestra está en el mismo rango, que el encontrado por YABLONSKY  $1.36 \mu\text{l}/\text{min}$  y BRUBAKER  $1.56 \mu\text{l}/\text{min}$  en enfermos sometidos a trabeculoplastia láser.

El flujo encontrado supone una reducción sobre el valor normal del 39 %. Esta reducción podría venir explicada por el tratamiento médico en el 100% pacientes.

Si se tiene en cuenta que el 90% de los pacientes se encontraban en tratamiento con maleato de timolol, y que de ellos un 20% asociaba dipivalil-epinefrina y un 10% pilocarpina, este descenso

respecto de trabajos en glaucoma resulta concordante.

## 2) Farmacos y flujo

El maleato de timolol causa una reducción en la producción de humor acuoso del 47% del valor del flujo medido por fluorofotometría<sup>207</sup> sin afectar al valor de la facilidad de salida trabecular. Siendo este su mecanismo de acción hipotensora. Se ha demostrado que el timolol produce una caída de la PIO del 48%<sup>457</sup>.

Los estudios de PETT y KAUFMAN en 1970<sup>458,459</sup> demuestran que el timolol no tiene efecto sobre la facilidad de salida.

En nuestra población los 37 pacientes sometidos a tratamiento con timolol presentaban un valor del flujo de  $1.33 \pm 0.51 \mu\text{l}/\text{min}$ . Lo cual supone un descenso del 40% del flujo respecto del grupo control de GPAA de nuestro grupo de trabajo.

El 7% de diferencia entre el valor encontrado por Yablonsky y el nuestro se puede atribuir al descenso observado del efecto hipotensor del timolol en el tiempo.

El estudio realizado por Yablonsky<sup>207</sup> mide el efecto hipotensor del timolol tras la administración de una primera gota de timolol, mientras que todos nuestros pacientes llevaban más de 6 meses de tratamiento con el fármaco.

En los pacientes con timolol y pilocarpina el valor del flujo es de  $1.51 \pm 0.9 \mu\text{l}/\text{min}$ . El descenso respecto del valor del grupo

control de pacientes con GPAA sin tratamiento es del 32 %. No hemos encontrado en la bibliografía trabajos que midan el efecto sobre el flujo de humor acuoso de ambos fármacos en combinación<sup>304</sup>.

NAGATAKI (1982) en un trabajo sobre el efecto de la pilocarpina<sup>318</sup> en el flujo de humor acuoso observa un aumento del flujo del 14 % sobre el valor previo. El efecto de la pilocarpina depende de la tracción del músculo ciliar sobre la malla trabecular con disminución de la resistencia a la salida del humor acuoso, mientras que la contracción del músculo ciliar cierra la salida por la vía uveoescleral. No se ha encontrado ningún efecto de la pilocarpina sobre la actividad del epitelio ciliar, produciendo solamente una congestión del estroma iridiano y ciliar<sup>318</sup>. El efecto sobre la producción depende de la caída de PIO, siendo este un aumento reflejo.

Si tenemos en cuenta que el efecto hipotensor del timolol depende de la disminución de la producción del acuoso en los cuerpos ciliares, ambos fármacos presentan una sinergia en su acción, consiguiendo un mayor efecto hipotensor.

El efecto sobre el flujo será contrapuesto pues al disminuir la resistencia a la salida y conseguir una disminución de la PIO por un mecanismo independiente de la producción del acuoso, la pilocarpina aumenta el flujo por aumento de la fracción de ultrafiltración.

El valor del flujo en los pacientes en tratamiento con timolol y dipivalil-epinefrina es de  $1.24 \pm 0.42 \mu\text{l}/\text{min}$ . El mecanismo

hipotensor de la epinefrina es discutido<sup>322</sup>.

El efecto hipotensor de la epinefrina se ha atribuido a un aumento de la facilidad de salida medida con tonografía<sup>461</sup>. Por el contrario HIGGINS y BRUBAKER dudan que el efecto hipotensor pueda ser debido al aumento de la facilidad de salida trabecular y defienden que actuaría al menos en parte por inhibición de la producción de humor acuoso<sup>460</sup>.

WEEKS y NAGATAKI<sup>209</sup> 10 y 24 horas después de la administración de una gota de epinefrina encuentran un descenso en la producción de humor acuoso.

Por el contrario los trabajos de TOWNSEND<sup>461</sup> y de SCHENKER<sup>322</sup> muestran un aumento del flujo de humor acuoso pasadas 5 horas de la instilación de la gota de epinefrina en pacientes tratados una semana.

BILL<sup>463</sup> encontró que la epinefrina aumentaba la salida de humor acuoso por vías presión independientes o vía uveoescleral en monos. SCHENKER<sup>322</sup> encuentra un aumento de la facilidad de salida no solo trabecular sino también uveoescleral de 0.85  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Y para él es este descenso de la PIO, consecuencia de la salida uveoescleral, el que aumenta la producción de acuoso y el flujo en la cámara anterior.

Por otro lado hay que considerar que la epinefrina tiene una acción agonista  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgico. El efecto en el ojo de la epinefrina es bifásico<sup>464</sup>. Primero produce una subida de la PIO y de la presión

venosa episcleral, y después causa una hipotensión ocular moderada<sup>465</sup>. De igual manera se ha visto que el efecto de la epinefrina se ve totalmente inhibido cuando se administra a la vez un inhibidor de las prostaglandinas. También se demostrado la producción de prostaglandinas por el iris y el cuerpo ciliar estimulados por el efecto alfa de la epinefrina<sup>523</sup>

Otra consideración importante es la sinergia de acción de la epinefrina y el timolol. En nuestro trabajo existe un descenso mayor, del 6%, del flujo de humor acuoso en cámara anterior respecto del timolol, lo cual concuerda con los resultados del trabajo de HIGGINS<sup>460</sup>.

Se postula que cuando se administran ambos fármacos el efecto  $\beta$ -adrenérgico de la epinefrina se ve contrarrestado por el  $\beta$ -bloqueante y solo quedaría el efecto  $\alpha$ -adrenérgico que causaría la pequeña disminución del flujo adicional a la causada por el  $\beta$ -bloqueante<sup>322</sup>.

### 3) Flujo y parámetros clínicos.

La relación del flujo de humor acuoso y el campo visual no ha sido estudiada.

En nuestros resultados observamos un descenso progresivo del flujo para campos visuales con mayor afectación sin que se encuentren diferencias estadísticamente significativas para los valores del flujo en los diferentes estadios del campo.



La excavación papilar y el flujo muestran, al igual que los campos visuales, un mayor descenso del flujo en la papilas mas dañadas. Esta tendencia observada a una disminución del flujo con el daño glaucomatoso no tiene correlación estadísticamente significativa.

La falta de significación puede venir condicionada por el pequeño tamaño de la muestra, que por ejemplo, en el estadio III es de 12 ojos.

Esta tendencia a la disminución del flujo en campos y papilas mas dañados podría responder a un mayor tratamiento médico de estos pacientes al presentar un glaucoma mas avanzado.

Al observar los tratamientos en cada estadio del campo visual y en cada grupo de la excavación papilar no se encuentran diferencias respecto del tipo de tratamiento. Lo cual nos llevaría a plantear la tendencia a una reducción mayor del flujo en glaucomas mas avanzados clínicamente.

De igual manera al relacionar el valor del flujo con el tiempo de evolución del glaucoma encontramos una tendencia al descenso del valor de F en relación con un mayor tiempo de evolución, careciendo de significación estadística. Hay que hacer constar que en nuestro estudio el tiempo de evolución de los pacientes es corto.

En nuestro estudio observamos una tendencia, no reseñada en la literatura, de descenso del flujo a medida que el proceso glaucomatoso, que se expresa en el grado de alteración del campo visual,

del estado de la papila y del tiempo de evolución.

En los estudios previos los pacientes estaban sin tratamiento, lo cual viene a decir que eran pacientes con hipertensión ocular o con diagnóstico reciente y generalmente poco evolucionados de su enfermedad. Por lo que el flujo podría presentar valores próximos a la normalidad.

El nuestro estudio el flujo está modificado por el tratamiento médico y no hemos encontrado significación estadística.

#### 4) Flujo y edad.

La relación entre glaucoma y edad ha sido ampliamente estudiada<sup>301,466</sup>. En estudios morfológicos se ha demostrado que tanto la pérdida de células trabeculares como la aparición de material elástico en placas son fenómenos fisiológicos de la edad. En los pacientes afectados de glaucoma estos cambios degenerativo-involutivos se encuentran ya más desarrollados en edades tempranas<sup>99,100</sup>, y pueden evolucionar con la edad.

BECKER en 1951<sup>301</sup> mediante tonografía encuentra un descenso del flujo de hasta un 40 % en una muestra de individuos normales mayores de 60 años.

Los estudios de flujo mediante fluorofotometría muestran descensos correlacionables con la edad en individuos normales. BRUBAKER<sup>306</sup> en 1982 mediante fluorofotometría encuentra un descenso de  $0.006 \mu\text{l}/\text{min}/\text{año}$  en una población de individuos

normales. Frente a esto BLOOM<sup>293</sup> en 1976 encontraba un descenso del flujo  $0.015 \mu\text{l}/\text{min}/\text{año}$  que no tenía significación.

En nuestra población glaucomatosa se encuentra una correlación estadísticamente significativa entre el descenso de flujo y la edad. Encontramos un descenso de  $0.015 \mu\text{l}/\text{min}/\text{año}$  a partir de 55 años, edad mínima de la población en estudio. La correlación encontrada es de tipo lineal.

El hallazgo de un descenso mayor del flujo en relación con la edad en una población glaucomatosa tiene la lógica de sumar un descenso del flujo consecutivo a la edad y un descenso del flujo consecutivo a la progresión de la enfermedad glaucomatosa.

#### 5) Relación de los parámetros hidrodinámicos.

Los tres parámetros se hallan relacionados por la formula de GOLDMANN. En nuestro estudio encontramos relación estadísticamente significativa del flujo con la facilidad de salida tonográfica. De igual manera existe correlación estadística entre la facilidad de salida y la PIO. Por el contrario no observamos correlación estadística entre el flujo y la PIO.

En el glaucoma primario de ángulo abierto la alteración dinámica primaria es el aumento de la resistencia a la salida del humor acuoso por el trabeculum<sup>469</sup>. La resistencia se encuentra aumentada a nivel de la porción yuxtacanalicular por depósitos de material degenerado elástico en forma de placas<sup>467</sup>. La salida de humor acuoso por la vía uveoescleral no parece sufrir variaciones en



El aumento de la resistencia produce una disminución en la salida de acuoso con el consiguiente aumento de la PIO al tener mayor volumen de humor acuoso en cámara anterior.

El aumento de PIO generado, actúa a dos niveles.

1) En la salida trabecular aumentando la salida de humor acuoso<sup>470</sup> por un simple mecanismo físico, la ley de Poiseuille que rige el flujo laminar en capilares. Al aumentar la PIO, aumenta el gradiente de presión de salida, y ésto facilita una mayor salida. Este flujo a mayor presión genera un aumento intrínseco de la resistencia a la salida.

La facilidad de salida en la malla trabecular no es una constante, sino que puede presentar una variación según la PIO, como se deduce de los estudios morfológicos de la pared interna del canal de Schlemm en la que se pueden encontrar variaciones en el número de vacuolas gigantes, y por tanto de canales transcelulares<sup>80,81,82,83,84</sup>. Por lo tanto la variación en la superficie de salida supondría una disminución en la resistencia y un aumento de la facilidad de salida.

Este efecto biológico de la PIO sobre la malla trabecular actúa como un sistema de autorregulación. El aumento de la resistencia trabecular total conducirá al aumento de PIO lo que determinará un descenso de la resistencia por autorregulación con caída de la PIO<sup>471</sup>.

Este sistema de autorregulación sólo tiene capacidad de amortiguar o controlar pequeñas variaciones, entre 3 y 5 mmHg, de la PIO.

2) El segundo nivel de actuación del aumento de la PIO es en la producción de humor acuoso. La producción del acuoso depende de dos sistemas, por secreción activa en el epitelio ciliar el 70-80%, y por ultrafiltración<sup>471</sup>.

La ultrafiltración es presión dependiente y al producirse un aumento de la PIO se producirá una disminución del gradiente de filtración y la producción disminuirá<sup>475</sup>. Este fenómeno conocido como pseudofacilidad. Es también un mecanismo de autorregulación de la PIO. Este mecanismo puede llevar a disminuir la producción en un 20% por lo que llegará a absorber subidas de la PIO un 20 a un 30 % respecto a la normalidad de manera exponencial, hasta que la PIO llegará a igualarse a la presión capilar<sup>472</sup>.

BILL<sup>470</sup> mediante perfusión a presión variable de ojos de mono, encuentra una disminución del flujo de  $0.02\mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ . La ultrafiltración no representa mas del 10-20% de la producción del humor acuoso. Esta misma hipótesis es apoyada por KAUFMAN<sup>458</sup>.

Las PIO entre 20 y 30 no parece modificarse esta fracción del flujo de la cámara anterior del 20%.

El otro gran componente de la producción de humor acuoso es la secreción activa. Esta fracción de la producción de humor acuoso ha sido considerada constante por muchos autores e independiente

de la PIO<sup>473</sup>.

La secreción activa es fruto de la actividad biológica de un enzima, la ATPasa Na/K. Este enzima localizado en la pared lateral de las células mas internas del epitelio ciliar, está en contacto con el acuoso, por lo que recibe directamente las variaciones de PIO. La actividad enzimática suele regirse por la ecuación de MICHAELIS-MENTEN. En múltiples modelos experimentales se ha visto que la actividad enzimática se modifica por el pH, por la temperatura y por la presión<sup>474</sup>. Así, esta fracción de secreción activa puede ser sensible a la PIO. Los niveles de PIO a los que actúa este mecanismo están probablemente por encima de los niveles normales de PIO, dada la falta de correlación entre los valores de la PIO y el flujo en nuestro estudio.

De igual manera BRUBAKER<sup>476</sup> y BLOOM<sup>293</sup> no encuentran una relación directa entre la PIO y el flujo de humor acuoso medido mediante fluorofotometría.

#### 4) Alteraciones en la dinámica del humor acuoso por efecto inmediato del láser.

La evolución inmediata de la PIO tras la trabeculoplastia láser ha sido analizada por diferentes autores<sup>249,250,277,348,358</sup>. La hipertensión postoperatoria inmediata queda generalmente acotada a las primeras 4 horas. WEINREB<sup>249,250</sup> observa que en los pacientes en los que no hay una subida de tensión en la primera hora del postoperatorio, no se observan subidas posteriores.

En estos trabajos se establecen los parámetros que favorecerían dichas subidas de la PIO. ROUHLANEN<sup>280</sup> ha comprobado que la realización de fotocoagulación de tan solo 180<sup>a</sup> provoca una menor incidencia de hipertensiones postoperatorias<sup>249,234</sup>. TRAVERSO<sup>281</sup> mediante estudio anatomopatológico observó que la localización más anterior de los impactos de láser<sup>280</sup> producían menor inflamación. LUNDE<sup>346</sup> en un trabajo sobre el glaucoma pigmentario señala que los iris con menor pigmentación, así como los trabéculos menos pigmentados presentan una menor absorción de la energía láser con respuestas postoperatorias menores. WILENSKY<sup>255</sup> informa que las potencias bajas de aplicación del láser, mantienen la eficacia del mismo disminuyendo la aparición de hipertensión post láser.

En estos trabajos se asocia esta subida de PIO a la iritis reactiva, no llegándose a intuir una hipótesis válida de este hecho clínico.

MELAMED<sup>260</sup> relaciona esta hipertensión con un factor

mecánico de reducción de la superficie filtrante de la malla trabecular encontrando obstrucción de la malla trabecular por detritus celulares.

Si bien en las primeras horas se encuentra una respuesta hipertensiva, ésta es seguida de una respuesta hipotensiva inmediata importante y de larga duración.

La respuesta hipotensora precoz, desde las 2 o 3 horas del postoperatorio hasta la estabilización tensional a los 7 - 10 días del postoperatorio hasta la fecha no se ha estudiado.

¿ Cual es el mecanismo que permite una hipotensión sin que se produzca una trabeculoretracción ?

El aumento de la facilidad de salida observado por nosotros no aparece hasta el control de los 6 meses.

El mecanismo íntimo de la trabeculoplastia parece claro que no funciona hasta el mes, ya sea por trabeculoretracción o por modificación biológica no mecánica del ángulo iridocorneal.

Nosotros realizamos una aproximación a la fisiopatología de la trabeculoplastia en esta fase, con el estudio de la dinámica del acuoso.

SPITZNAS<sup>477</sup> mide el flujo de humor acuoso mediante fluorofotometría a las 24 horas del tratamiento con láser, obteniendo un aumento del flujo de 1.432  $\mu\text{l}/\text{min}$  a 1.624  $\mu\text{l}/\text{min}$ . Este mismo



autor realiza tonografía encontrando una mejora de la facilidad de salida de  $0.15 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  previa a  $0.21 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  a las 24 horas.

Nuestros resultados muestran un aumento del flujo medido mediante fluorofotometría en las primeras 24 horas, siendo el valor absoluto de  $1.41 \pm 0.42 \mu\text{l}/\text{min}$  a las 24 horas, lo que representa un aumento del 4.5%, sin que exista significación estadística en este pequeño aumento del flujo.

En la tonografía realizada a las 24 horas, nosotros encontramos un descenso de la facilidad de salida de  $0.093 \pm 0.03 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  a un valor de  $0.086 \pm 0.03 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$ , sin que este descenso tenga significación estadística.

La PIO experimenta un descenso del 65%, quedando en  $14.71 \pm 2.5 \text{ mmHg}$  a las 24 horas. Esta variación es estadísticamente significativa.

A la vista de estos parámetros de la dinámica del acuoso en la cámara anterior, se podría establecer una hipótesis de los fenómenos biológicos que los determinan.

El hecho objetivo de una caída de la PIO sin que encontremos aumento de la facilidad de salida medida por tonografía, ni disminución de la producción de humor acuoso, puede resultar a primera vista paradójico.

Otro hecho que clínicamente se observa es un estado inflamatorio leve del polo anterior<sup>478</sup>.

Un posible modelo dinámico sería:

El láser argón es aplicado en la malla trabecular con afectación profunda de todas las estructuras de la malla, sin llegar a producir perforación. Las quemaduras del láser, por un lado, disminuyen la superficie filtrante de la malla trabecular, y por otro, liberan restos necróticos de la células y fibras colágenas y elásticas del trabeculum como ha descrito RODRIGUES<sup>237</sup>.

Los restos necróticos desencadenan junto con el efecto térmico una reacción inflamatoria. Esto primeros efectores de la respuesta inflamatoria estimulan en las células trabeculares la liberación de segundos transmisores de la inflamación<sup>480</sup>.

Además estos restos necróticos son eliminados por efecto de la fagocitosis en la malla trabecular<sup>70,71,72</sup>. El deposito de restos celulares en la malla aumenta la resistencia a la salida. Al igual que la reacción inflamatoria local de la malla aumenta la resistencia.

¿ Como es posible una disminución de la PIO con aumento de la resistencia de la malla trabecular ?

El primer mecanismo que se nos ocurre es un descenso en la producción de humor acuoso en los procesos ciliares. Esta disminución se puede producir por la afectación de la ultrafiltración y de la secreción activa, siendo la caída de la PIO mayor al 40 %. La

ultrafiltración como hemos visto disminuye cuando se producen aumentos de la PIO, pseudofacilidad, por lo que en esta situación en la hay hipotensión no debe tener ningún papel. FELLER<sup>481</sup> ha demostrado que la fracción de ultrafiltrado con paso de proteínas a la cámara anterior es mayor cuando se produce una ruptura total de la barrera hematoacuosa tras la trabeculoplastia.

La secreción activa, por su parte, se ve inhibida por la respuesta inflamatoria. La funcionalidad de la célula del epitelio ciliar se altera por la inflamación de la cámara anterior. Es la inflamación del cuerpo ciliar con ruptura parcial de la barrera hematoacuosa, la que puede disminuir la secreción activa, y por tanto la producción de humor acuoso.

FELLER<sup>481</sup> encuentra ruptura de la barrera hematoacuosa dentro de las primeras 24 horas con paso de fluoresceína libre y ligada a proteínas en al cámara anterior tras la realización de la trabeculoplastia.

Esto puede concordar con los hallazgos de SPITZNAS<sup>477</sup> y nuestros de un flujo de humor acuoso aumentado.

Se nos plantea un gran reto para la explicación de este fenómeno. Si la PIO disminuye sin aumento en la facilidad de salida trabecular y sin disminuciones de la producción del acuoso, el acuoso ha de tener aumentada su salida por algún espacio de la cámara anterior.

La otra única vía de salida del humor acuoso es la vía uveoes-

cleral, a través de los espacios intersticiales de las fibras musculares del músculo ciliar.

¿ Pero cómo es posible que esta vía presión independiente, que apenas drena un 10% del acuoso en condiciones normales llegue a drenar un porcentaje mayor, con una facilidad de salida menor a la trabecular y descenso de la PIO ?

¿Cuál es el factor que determina que la vía uveoescleral aumente su facilidad de salida ?

Sea cual sea, es un factor que aparece con la aplicación del láser, presenta un efecto mas o menos duradero, pues hasta la estabilización de la PIO tras la trabeculoplastia no se observan picos de tensión. La trabeculoretracción o la modificación en la matriz de la malla trabecular con caída de la resistencia no se produce hasta pasados los 7-10 primeros días.

Las prostaglandinas son mediadores secundarios de la inflamación con efecto sobre la dinámica normal del humor acuoso<sup>482</sup>.

Los primeros estudios sobre PG y sus efectos oculares, fueron realizados en el año 1967. La administración de PG en ojos de animales, provoca una respuesta inflamatoria, consistente en hipereimia conjuntival y ciliar, miosis, rotura de la barrera hemato-acuosa (BAB) y elevación de la PIO<sup>483,484,485,486,487</sup>. Esta respuesta se vio en conejos y con mucha menos intensidad en primates.

La respuesta inflamatoria observada cuando se instilaba ácido araquidónico era mucho mayor, dado que se producían niveles elevados de los distintos tipos de PG en los tejidos del segmento anterior y en el humor acuoso<sup>488</sup>. La reacción inflamatorio-hipertensiva a la administración de ácido araquidónico y los traumas oculares, se veía claramente disminuida si previamente se administraban AINE, tales como la aspirina o la indometacina, los cuales inhibían el sistema enzimático de la ciclooxigenasa.

Fueron esto primeros estudios los que centraron la atención en las PG y su papel como mediadores químicos en las distintas enfermedades inflamatorias oculares.

Ya que al principio la mayoría de los investigadores solo estaban interesados en los efectos inflamatorios agudos de las PGs, casi todos los trabajos experimentales se realizaban con altas dosis de PG de la serie E y control de la respuesta limitada a las dos o tres primeras horas después de la administración, siendo principalmente el conejo el animal de experimentación. Todo esto hacía que el ensayo fuera muy útil para estudiar efectos antiinflamatorios, pero lo inhabilitaba para estudio de los efectos sobre la PIO y mas especialmente para estudios sobre los cambios de la dinámica del humor acuoso.

Los conejos tienen una barrera hemato-acuosa extremadamente inestable, probablemente como mecanismo adaptativo reparador, a unos ojos que están altamente expuestos a traumatismos externos, y una baja agudeza visual, en contraste con la relativa, buena estabilidad de la barrera hemato-acuosa de los mamíferos superiores, cuyo ojo está bien protegido por los huesos orbitarios, con una buena

agudeza visual por fijación central<sup>489</sup>.

Por todo ello, poca atención se puso a la ocasional observación de que una respuesta hipotensora seguía a la inicial subida de la PIO observada tras la administración de PG en el conejo<sup>490,491</sup>. Y no fue hasta que CAMRAS, BITO Y EAKINS<sup>492</sup> observaron que la instilación de PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , a bajas dosis, producían una hipotensión ocular de 20 minutos de duración comenzando a las 3 a 5 horas de la instilación, con solo una transitoria y mínima subida de PIO inicial. Sin embargo estos autores encontraron una subida de las proteínas en la cámara anterior del 50 %, lo cual indicaba que existía una rotura de la barrera hemato-acuosa.

Más tarde, estos mismos autores y otros vieron que la instilación de PGF<sub>2</sub> $\alpha$  también reducía la PIO en gatos<sup>482,493,494</sup>, en distintas especies de monos<sup>495,496</sup>, y en humanos normotensos<sup>497,498,499,500</sup>. Así como en monos y humanos glaucomatosos<sup>501,502,503</sup>.

Con la apropiada selección de los derivados de la PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y su adecuada dosificación en los mamíferos superiores, se puede obtener una respuesta hipotensora sin apenas fase hipertensiva inicial ni inflamación intraocular evidenciable mediante biomicroscopía, esto es proteínas y células en la cámara anterior, aunque se ve una discreta miosis de 0.5 a 1.0 mm.

Más aún, en contraste con el conejo, donde se produce taquifilaxis, en los monos la reducción de la PIO es mayor después de varios días de administración, cada 12 horas mejor que cada 24 h.

No sorprende que tales descubrimientos generasen una intensa investigación de los mecanismos de acción de estos esperanzadores fármacos.

La PG producen una respuesta bifásica con una primera fase hipertensiva y otra hipotensiva. Vamos a analizar los diferentes parámetros de la dinámica del humor acuoso en cada una de las fases.

De la experimentación en ojos de animal, en los que se realizó medida del flujo de humor acuoso, pseudofacilidad y permeabilidad de la barrera hemato-acuosa, se tiene la clara evidencia, que el flujo total de humor acuoso esta aumentado durante la fase hipertensiva inducida por las PG. Y sería este aumento del flujo la principal causa de la subida de la PIO<sup>504,505,506</sup>.

Ya que durante esta fase hipertensiva inducida por PGs se observa un rotura de la barrera hemato-acuosa ( con el consiguiente aumento en su permeabilidad, con paso de proteínas a la cámara anterior ),el aumento del flujo de acuoso y de la pseudofacilidad evidenciados, serían consecuencia directa de un aumento en la ultrafiltración de los capilares de cuerpo ciliar dentro de la cámara posterior y anterior<sup>484,485,492</sup>.Puesto que es difícil pensar en un aumento en la secreción activa, en un epitelio dañado.

Si bien, esta es la explicación lógica, a los tres hechos probados coincidentes en el tiempo,( aumento de la PIO, aumento del flujo total de humor acuoso y rotura de la barrera hemato-acuosa ), aún no ha sido demostrado que la subida de la PIO sea ciertamente

debida al aumento del flujo total.

NILSSON<sup>507</sup>, observo mediante la dilución de I131-albúmina en la cámara anterior de monos cynomolgus, que al instilar 1 microgramo de PGF2 $\alpha$  isopropilester, durante las 2 horas siguientes se producía un aumento del 15 al 20 % del flujo de humor acuoso. Este hecho se acompañó con una elevación de la PIO sin significación estadística.

Dosis relativamente altas de PG de las series E y F instiladas o inyectadas intracamerularmente, suelen producir un aumento de la facilidad de salida total, en conejos y en monos, durante la fase hipertensiva<sup>508,509,510</sup>.

Dado, que se produce una rotura de la barrera hemato-acuosa, sería posible, que el aumento de la facilidad de salida medido, representase un aumento solo de la pseudofacilidad, como de hecho se confirma en los trabajos de MISHIMA Y MASUDA<sup>506</sup>.

Ningún estudio sobre la medida de la facilidad de salida durante la fase hipertensiva inducida por PGs, ha informado sobre una disminución en la facilidad. De hecho sería teóricamente posible que el aumento de la pseudofacilidad enmascarase un descenso de la facilidad de salida trabecular. Sin embargo esto ha sido descartado en el trabajo de MISHIMA<sup>506</sup>, midiendo separadamente la pseudofacilidad, de la facilidad trabecular, y viendo que no existen cambios de la facilidad trabecular en conejos tras la instilación de PG de la serie E y F.



Hoy en día no existen datos sobre la facilidad de salida uveoescleral durante la fase hipertensiva tras la administración de PG.

La fase hipertensiva de las PG es probablemente producto de la dilatación y aumento de la permeabilidad de los vasos del segmento anterior, lo que causa un aumento de la salida de líquido de los vasos a la cámara posterior y anterior.

El flujo de humor acuoso durante la fase hipotensiva inducida por la PGF $2\alpha$  ha sido medido: en gatos, monos y humanos, fluorofotométricamente, midiendo el aclaramiento de la fluoresceína en la cámara anterior, subsiguiente a la instilación tópica de fluoresceína<sup>496,497,499,511,512</sup>; en monos midiendo la dilución intracamerular de I131-albúmina<sup>507</sup>. Ningún cambio cualitativo ni cuantitativo significativo ha sido demostrado en el flujo de humor acuoso, en ninguno de estos trabajos.

En todos los trabajos se usaba la técnica de aclaramiento de un trazador, asumiendo que existe una mínima pero constatable dilución del marcador por difusión a través de los vasos. Así, cualquier aumento en la permeabilidad de los vasos de la cámara anterior puede aumentar esta pérdida llevándonos a la sobrestimación del flujo<sup>513</sup>.

Sin embargo, la alteración de la permeabilidad determinada, mediante la medida de proteínas en la cámara anterior<sup>514</sup> o por determinación de la fluoresceína que pasa a cámara anterior de la administrada sistémicamente<sup>496</sup>, es bastante poca, y ciertamente insuficiente para enmascarar la gran caída del flujo que sería

necesaria para explicar la hipotensión.

Existen múltiples trabajos sobre la medida de la facilidad de salida durante la fase hipotensiva inducida por la PG en animales de experimentación, pero no en los seres humanos.

CAMRAS<sup>492</sup>, observó que la facilidad de salida se duplicaba tras la administración de PGF<sub>2</sub> $\alpha$ . Los autores interpretaban los cambios por un aumento de la facilidad de salida verdadera. Sin embargo los cambios en la facilidad podría deberse en parte a la pseudofacilidad o cambios del volumen de la cámara anterior, debidos a la técnica de medida (perfusión a presión constante), o a un aumento en el flujo y facilidad de salida a través de la vía uveoescleral. El gran valor de este primer trabajo radicó en que indicó que la caída de la PIO era debida a un aumento en la facilidad de salida, mas que a una disminución de la producción del humor acuoso.

En estudios posteriores se midió la facilidad de salida en conejos, gatos y monos, bien mediante tonograffa, bien mediante perfusión a presión contante, encontrándose aumentos significativos de hasta un 50% en la facilidad de salida total<sup>512,482</sup>. Mientras que otros autores<sup>496,514</sup>, no observaban dichos cambios. En cualquier caso los aumentos en la facilidad de salida total observados no son de la suficiente magnitud como para explicar las caídas de PIO.

La PGF<sub>2</sub> $\alpha$  no parece tener ningún efecto sobre la facilidad de salida trabecular. En un estudio realizado con monos, mediante la infusión de albúmina marcada en la cámara anterior a dos presiones distintas, y realizando medidas del aclaramiento en la cámara

anterior y su paso a la circulación sistémica, se vio que el paso por malla trabecular estaba disminuido<sup>515</sup>. De hecho, el aumento de la facilidad total, referido por algunos trabajos, sea debido a un aumento de la pseudofacilidad por la ruptura de la barrera hematoacuosa, o incluso mas discutido por el aumento de la facilidad extracanalicular.

Una manera de probar si el aumento de la facilidad de salida se produce por aumento de la vía uveoescleral, se logra mediante el uso de pilocarpina. La pilocarpina produce la contracción del músculo ciliar, ocluyendo los espacios entre las fibras del músculo, y de esta manera aumentando la resistencia de la vía uveoescleral<sup>516,517</sup>.

Por el contrario la PGF2 $\alpha$  actuaría aumentando la salida a través de esta vía. Ya que el efecto hipotensor de la pilocarpina, es mucho mas débil que el de la PGF2 $\alpha$ , el antagonismo fisiológico podría ser fácilmente detectable. Al dar pilocarpina unilateralmente previa a la administración de PGF2 $\alpha$  en monos cynomolgus, se observa que el efecto hipotensor inducido por la PGF2 $\alpha$  no aparece ipsilateralmente durante los primeros cuatro días de administración de PGF2 $\alpha$ . Así se ve que en los ojos tratados con los dos fármacos se comportan igualmente a los tratados sólo con pilocarpina previa. Mientras que los contralaterales tratados sólo con la PGF2 $\alpha$  presentan una marcada bajada de PIO.

En otro experimento se daba pilocarpina previa en ambos ojos, después se daba atropina unilateralmente para antagonizar el efecto de la pilocarpina en ese ojo, y por ultimo se daba la PGF2 $\alpha$  en ambos ojos. Se vio que los ojos tratados con pilocarpina, atropina y

PGF2 $\alpha$  se comportaban como los que solo recibían PGF2 $\alpha$ . Mientras los contralaterales tratados con pilocarpina y PGF2 $\alpha$  se comportaban como los que solo recibían pilocarpina<sup>518</sup>.

NILSSON<sup>507</sup> abordó la cuestión de manera mas directa. Determinó el flujo total de acuoso mediante la infusión de albúmina marcada en cámara anterior, midiendo la salida trabecular por el porcentaje de albúmina marcada que se acumulaba en la circulación sistémica en un tiempo, y asumió que la diferencia correspondía a la salida uveoescleral. Vio que la salida uveoescleral se aumentaba hasta en un 60% después de administrar 1 microgramo de PGF2 $\alpha$ -IE.

GALBERT<sup>515</sup> midió la salida uveoescleral de manera mas directa, mediante la medida de radioactividad o la fluorescencia de los tejidos oculares y perioculares después de infundir en la cámara anterior albúmina marcada o dextrano con fluoresceína. Así vio que dependiendo de la PIO y del tiempo se producía un aumento de la salida uveoescleral de 2 a 4 veces, después de administrar PGF2 $\alpha$ -IE.

En los dos estudios, el efecto de apertura de la vía uveoescleral, era suficiente como para explicar la caída de la PIO. Esto no es del todo sorprendente ya que una vez que las vías de salida intramusculares están totalmente abiertas, el drenaje uveoescleral se realiza contra una presión intraorbitaria de 0 mmHg, en vez de los 10 mmHg de Presión de las venas episclerales que tiene que superar el drenaje trabecular<sup>518,519</sup>.

Mientras que no cabe ninguna duda de que el efecto hipotenso de la PGF2 $\alpha$  es predominantemente, si no exclusivamente, por la

apertura de la vía de salida del humor acuoso uveoescleral, el como y el porque de sus acciones permanece desconocido. Sin embargo, existen algunos datos experimentales que ayudan a mantener una hipótesis.

La uveitis tanto en monos como en personas puede producir hipotensión o hipertensión. La hipertensión se ha atribuido a la obstrucción de la trama trabecular por la inflamación o sus productos. Mientras que la hipotensión se ha atribuido a la disminución de la producción de humor acuoso. Sin embargo, en uveitis experimentales en monos se ve un aumento de 4 veces la salida uveoescleral que podría explicar la hipotensión. La PG son mediadores de la inflamación que son liberados o sintetizados en las uveitis. Parece posible pensar que la vía uveoescleral sería una válvula de seguridad que se activaría cuando la vía trabecular se ve bloqueada por la inflamación. Y las PG serían las que abrirían este sistema.

Si ya tenemos el por que, nos quedaría intentar conocer el como. La PGF $2\alpha$  y la PGA $2$  producen cierta relajación del músculo ciliar en conejos, gatos y monos *in vitro*<sup>520</sup>.

La caída de la PIO sugiere que el efecto no es debido a la relajación de las fibras de músculo liso ciliar, que también se produce con otros fármacos sin respuesta hipotensora, y que se produciría de manera muy rápida.

Los cambios cuantitativo y cualitativos producidos en la síntesis y degradación del material extracelular del músculo liso necesitarían

cierto tiempo.

Los estudios preliminares histológicos realizados en gatos y en monos tratados durante cierto tiempo con  $\text{PGF}_2\alpha$ , muestran cierto ensanchamiento de los espacios interfibrilares del músculo ciliar anterior, y lo que puede ser mas importante, se ve pérdida de material extracelular de estos espacios<sup>521,522</sup>.

Si analizamos las analogías de respuesta de la PIO ante la administración de la  $\text{PGF}_2\alpha$  y la observada en las fases precoces de la trabeculoplastia, podríamos establecer la hipótesis de que las PG pueden tener un papel importante en esta respuesta hipotensora.

En los dos casos puede existir respuesta bifásica con hipertensión brusca de corta duración. En la fase hipotensiva no hay variación en el flujo, no se produce aumento de la facilidad de salida trabecular, y sí hay un descenso importante de la PIO.

Por otro lado es un hecho conocido y demostrado que tras la irradiación láser en la base del iris este responde con una liberación de PG y de neurotransmisores no colinérgicos del tipo de la sustancia  $p^{526}$ .

Por lo que podríamos concluir que el efecto inmediato de la trabeculoplastia láser está basado en la liberación de PG y otros mediadores de la respuesta inflamatoria que determinarían la efectividad inicial de la trabeculoplastia láser.

Este es un mecanismo limitado en el tiempo, y la eficacia real

de la trabeculoplastia láser a largo plazo depende de otras modificaciones biológicas.

## 5) Modificaciones en la dinámica del acuoso a largo plazo. Efecto terapéutico.

---

El mecanismo de acción de la trabeculoplastia es aún un tema en discusión. Ya sea por modificación mecánica con elongación de la malla y apertura de los espacios trabeculares, como postularon WISE & WITTER<sup>223</sup> o por modificación biológica de la matriz intercelular del trabeculum como propone VAN BUSKIRK<sup>239</sup> o por activación de la celularidad trabecular como sugiere ALVARADO<sup>238</sup>, esta modificación biológica parece establecerse a partir del 7º día, quedando establecida al mes de la aplicación del láser<sup>237</sup>.

A los tres meses de su realización la dinámica del humor acuoso no parece sufrir modificaciones tras la trabeculoplastia como se reseña en los trabajos de BRUBAKER<sup>476</sup>, YABLONSKY<sup>456</sup>, y ARAIE<sup>527</sup>

SPITZNAS en 1989 ha observado a los 12 meses de la realización de la trabeculoplastia un discreto aumento del flujo en la cámara anterior<sup>477</sup>.

Al séptimo día de la trabeculoplastia el flujo fue de  $1.6680 \pm 0.69 \mu\text{l}/\text{min}$  lo cual representa un aumento de 18 % con respecto el flujo a las 24 horas. La variación presenta significación estadística.

La facilidad de salida media fue de  $0.11 \pm 0.037 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mmHg}$  lo que representa un aumento del 28% con respecto de la facilidad



de salida a las 24 horas. Esta variación tiene significación estadística.

Por último, la PIO a los 7 días  $13.63 \pm 3.0$  mm Hg tiene un descenso respecto a las 24 horas de 7.3 %. Variación que no posee significación estadística.

En ninguno de los trabajos encontrados en la bibliografía se han realizado medidas de la dinámica del acuoso en un período tan corto<sup>476,477,456,527</sup>. YABLONSKY realiza el estudio del efecto del láser argón en la dinámica de acuoso a los 60 días<sup>456</sup>.

La PIO sigue cayendo durante los 7 primeros días. El flujo de humor acuoso aumenta y la facilidad de salida aumenta.

FELLER<sup>481</sup> estudiando la barrera hematoacuosa mediante fluorofotometría a las 24 horas, a la semana, y al mes encuentra una ruptura de la barrera en la primera semana, pero no a partir del mes. Por lo que concluye: "el efecto hipotensor a largo plazo de la trabeculoplastia láser no parece estar relacionado con ningún cambio en la barrera hematoacuosa".

RODRIGUES en los estudios morfológicos con microscopía electrónica observa que a partir del 7º día, los focos de fotocoagulación se presentan ya como áreas aplanadas irregularmente, libres de restos necróticos, en contracción<sup>237</sup>

Los signos inflamatorios que hemos observado en la clínica (tyndall, inyección ciliar o conjuntival, miosis) al 7º día fueron prácticamente inexistentes.

A los 7 días de la aplicación del láser se puede establecer, dado el aumento significativo de la facilidad de salida trabecular, que la caída de la PIO se debe al efecto terapéutico de la trabeculoplastia mas que al efecto inflamatorio de la aplicación del láser, que tendría a las PG por mediador mas específico.

A los seis meses el flujo de humor acuoso aumentó a  $1.7 \pm 0.71$   $\mu\text{l}/\text{min}$  lo cual supone un aumento respecto a los 7 días del 2.3 %. El cambio no es estadísticamente significativo.

El aumento del flujo a los 6 meses respecto del inicial es del 26 %. Con significación estadística ( $F = 4.56$  ;  $p < 0.001$ ).

Autor	Seguimiento	Prelaser ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	Postlaser ( $\mu\text{l}/\text{min}$ )	N
BRUBAKER (1983)	60 días	$1.36 \pm 0.55$	$1.40 \pm 0.63$	15
ARAJE (1984)	3 meses	$1.57 \pm 0.43$	$1.59 \pm 0.68$	17
YABLONSKY (1985)	3 meses	$1.31 \pm 0.53$	$1.23 \pm 0.41$	6
SPITZNAS (1989)	11.5	1.43	1.667	33

Tabla LXVII Valores del flujo de humor acuoso en los trabajos previos mediante fluorofotometría en la trabeculoplastia láser.

Esta variación del flujo a largo plazo en la trabeculoplastia con significación estadística no se encuentra en ninguno de los trabajos previos, realizados a los tres meses. En nuestro caso puede deberse a la supresión de la medicación  $\beta$ -bloqueante en el 61.6% de los

pacientes.

La variación del flujo a los 6 meses respecto a los 7 días es mínima lo cual apoya la hipótesis del efecto terapéutico de la trabeculoplastia láser. Este se establece a partir del séptimo día.

La facilidad de salida tonográfica es de  $0.16 \pm 0.04 \mu\text{l}/\text{min}/\text{mm Hg}$ , lo cual representa un aumento del 45 % respecto de la facilidad de salida al 7º día. Esta variación presenta una significación estadística ( $F = 30.11$  ;  $p < 0.001$ ).

La facilidad de salida a los 6 meses aumenta un 72 % respecto de la inicial.

Esto nos induce a pensar que las modificaciones estructurales de la malla trabecular que llevan a la disminución de la PIO siguen produciéndose mas allá del séptimo día. Lo cual nos lleva a evaluar la eficacia total de la trabeculoplastia láser a los seis meses. Existen múltiples trabajos que evalúan mediante tonografía la eficacia de la trabeculoplastia a los seis meses<sup>225,224,226,468,456,477</sup>.

La disminución de la resistencia en el trabéculum es el principal efecto terapéutico de la trabeculoplastia láser y es el parámetro de la dinámica del humor acuoso que sufre mayor variación.

Los valores absolutos de nuestro trabajo están en el mismo rango que los de los trabajos anteriores a largo plazo.

Autor	Seguimiento	Pre μl/min/mmHg	Post μl/min/mmHg	N
WILENSKY (1981)	< 6 meses	0.105	0.168	13
SCHWARTZ (1981)	6 meses	0.08	0.16	14
THOMAS (1982)	5 meses	0.14	0.23	17 3
HONRUBIA (1983)	6 meses	0.05	0.17	20
BRUBAKER (1983)	3 meses	0.11	0.17	15
YABLONSKY (1985)	60 días	0.11	0.15	17
SPITZNAS (1989)	11.5 meses	0.153	0.178	33
ACTUAL (1991)	6 meses	0.093	0.16	60

Tabla LXVIII Valores de la facilidad de salida a largo plazo post trabeculoplastia..

La PIO a los 6 meses sufre un aumento del 11 % respecto la PIO a los 7 días. Cinco pacientes necesitaron de medicación con  $\beta$  bloqueante, pudiendo dar este discreto aumento de la PIO desde el mes a los seis meses.

## 6) Control clínico del glaucoma por la trabeculoplastia láser de argón.

---

Uno de los parámetros mas significativos de control del glaucoma es el estado del campo visual. El control del campo no es frecuentemente nombrado en los estudios de eficacia de la trabeculoplastia<sup>223,224,225,226</sup>, probablemente porque requiere un mayor tiempo de evolución para experimentar cambios significativos.

En nuestro estudio los campos visuales mostraron una estabilización en todos los casos, a los dos años de evolución desde la trabeculoplastia.

El estado de la papila es otro parámetro fiable de daño glaucomatoso. Menos sensible que el campo visual, cuando se ve lesión papilar ya hay clara afectación campimétrica.

En el presente estudio fue valorado siempre por el mismo oftalmólogo, encontrándose a los dos años una estabilización en el 100% de los ojos.

El buen control de estos dos parámetros clínicos del glaucoma en nuestra muestra, puede estar condicionado por el moderado daño previo y por el tiempo de evolución del estudio. En la muestra seleccionada no se incluyeron pacientes con estadio de Aulhorn mayor de III y papilas con excavaciones superiores a 0.6.

El control de la PIO por debajo de 21mmHg independiente-

mente del tratamiento farmacológico es del 96.7% a los dos años.

Valoramos el tratamiento médico necesario en cada control en función de la PIO y del daño glaucomatoso sobre el nervio óptico. Puesto que ningún caso presentó lesión glaucomatosa evolutiva, el tratamiento se instauró en función de los niveles de PIO.

Los ojos sin tratamiento farmacológico a los 24 meses eran 37 lo que representa el 61.7% de los ojos tratados. Esta cifra es superior a la reseñada en otros estudios que utilizan este parámetro de control<sup>445,528,244</sup>.

HONRUBIA<sup>445</sup> en un grupo de 106 ojos sometidos a trabeculoplastia, obtiene un éxito terapéutico con disminución o supresión del tratamiento farmacológico en el 33% de los pacientes a los 2 años.

LOPEZ ABAD<sup>528</sup> en un grupo de 49 ojos obtiene un control sin tratamiento médico del 30.6%. En el actual estudio el grupo sin tratamiento farmacológico es mayor.

Al analizar en el tiempo, el grupo de ojo que quedan sin tratamiento farmacológico vemos que la eficacia inicial del 93.3% al disminuye al 85% al año y al 61.6% a los dos años.

Un hecho significativo es que el segundo fármaco se aplicó a los dos años. Los 4 ojos con un segundo fármaco habían tenido un fracaso terapéutico a los seis meses.

HONRUBIA<sup>445</sup> observa que la mayoría de los fracasos

terapéuticos de la trabeculoplastia aparecen dentro de los 6 primeros meses. En sus resultados, de los 75 fracasos terapéuticos de 229 ojos tratados, 56 aparecieron antes de los 6 meses.

La PIO es el parámetro de control o éxito de la trabeculoplastia mas utilizado en la literatura<sup>223,224,225,226,227</sup>. En algunos estudios se considera éxito terapéutico una bajada de 3mmHg de la PIO<sup>374</sup> o del 20% sobre la PIO inicial<sup>345</sup> o una PIO es inferior a 21 mmHg<sup>225,364</sup>.

La PIO media inicial fue de 22.5mmHg y la final a los 24 meses ha sido de 16.86mmHg, siendo la diferencia estadísticamente significativa. La PIO media se mantuvo en todos los controles inferior a 21 mmHg.

Si analizamos la curva tensional a lo largo del estudio vemos que la PIO media mas baja se obtiene al séptimo día. Desde este momento la PIO ha subido escalonadamente hasta los 24 meses.

TICHO en 1989<sup>343</sup> en un estudio prospectivo de 134 ojo con un seguimiento entre 3 y 10 años informa de un escape progresivo del control tensional. Este mismo efecto de escape tensional es planteado en estudios similares de WISE<sup>227</sup> y SCHWARTZ<sup>364</sup>.

SCHWARTZ<sup>364</sup> observa que la perdida de control de la PIO en el tiempo es del 12% de ojos por año en un seguimiento de 5 años. Hay que tener en cuenta que el láser, en este trabajo, se aplicaba en glaucomas mal controlados con terapia médica máxima.

WISE<sup>392</sup> en 1987 , ocho años después de su primer trabajo sobre trabeculoplastia, plantea la cuestión de si la trabeculoplastia es una terapia definitiva o solo es un arma terapéutica antiglaucomatosa que en la evolución del glaucoma permite el control temporal de la PIO.

De igual manera MOULIN<sup>434,336,362</sup> plantea si la trabeculoplastia es efectiva en el tiempo o si la totalidad de los casos terminarían descontrolándose.

El fracaso terapéutico tardío puede ser de dos tipos, o por elevación pequeña progresiva en el tiempo o por elevación brusca a los niveles tensionales previos (fenómeno de "drift")<sup>363</sup>. En nuestro estudio solo un paciente presentó una subida tensional a los valores previos de 26 mmHg.

Dos ojos presentaban PIO mayor a 21mmHg a los dos años de la trabeculoplastia.

La edad es el único parámetro de los dos pacientes que presenta una pequeña desviación respecto de la media de la muestra. Uno de los ojos, con 6 años de evolución, dos farmacos y una campo con escotomas relativos arciformes superiores e inferiores, se puede considerar un glaucoma mas avanzado que la media seleccionada. El otro ojo tendría un glaucoma dentro de la media seleccionada.

Al evaluar los ojos que precisaron de tratamiento farmacológico para mantener la PIO inferior a 21mmHg vemos:

- La edad media de este grupo es inferior respecto del grupo



controlado sin tratamiento.

- El tiempo de evolución medio es inferior en los ojos con tratamiento.

- La PIO media previa a la trabeculoplastia es superior en este grupo.

Las diferencias no son estadísticamente significativas en la comparación de estos tres parámetros.

Al comparar los porcentajes de ojos según el campo visual encontramos diferencias estadísticamente significativas. El grupo controlado sin tratamiento presenta campos visuales menos evolucionados.

La falta de diferencias significativas entre el grupo controlado por el láser y el que precisa de terapia farmacológica, corresponde a la homogeneidad de la muestra seleccionada.

Al comparar los resultados con un estudio con criterios diferentes de selección, se puede valorar la diferencias de resultados en relación con los criterios de selección.

Como grupo control se han utilizado los ojos del estudio realizado en esta misma Sección de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos en el año 1984, por la Dra LOPEZ ABAD.

Los parámetros de la trabeculoplastia han sido iguales en ambos trabajos.

Los resultados en todos los grupos analizados, "sin tratamien-

to", "con tratamiento", y "con y sin tratamiento" muestran diferencias estadísticamente significativas.

SIN FARMACOS	CON FARMACOS	CON Y SIN FARMACOS
30.61%*	44.90%*	75.48%*
61.6%	35%	96.70%
p<0.001	p<0.01	p<0.001

Tabla LXI Comparación de porcentajes entre el presente estudio y el realizado en 1984.

(\*) Resultados de la Tesis Doctoral de la Dra. Lopez Abad "LASERTERAPIA EN EL GLAUCOMA" 1984.

La mayor efectividad de la trabeculoplastia láser en el control del paciente glaucomatoso, observado en este estudio creemos que es debido a la selección de los pacientes.

Este era un estudio pionero en España. En él se valoró la eficacia de los diferentes parámetros de la técnica y la validez de la misma. Los pacientes eran seleccionados para el láser, con el criterio vigente entonces, previo a la cirugía.

Al seguir este criterio no se tenía en cuenta ni la edad (edad media 50.9), ni el estadio evolutivo del glaucoma (excavación papilar media 0.55), ni el tipo de glaucomas (glaucoma pigmentario, juvenil tardío, crónico de ángulo estrecho...).

De todos los factores pronósticos favorables, los únicos que han presentado una significación estadística han sido la edad, el tiempo de evolución, y la PIO previa.

La edad es el factor pronostico en torno al cual existe mayor conformidad en la literatura<sup>223,227,244,343,355,356</sup>. Ya desde 1979 WISE<sup>223</sup> encontró mejores índices de éxito en el grupo de 70 años.

Nosotros encontramos una correlación con significación estadística entre la PIO a los dos años y la edad. La edad es un factor pronostico favorable para el éxito inmediato y también en el efecto a largo plazo.

La recta de regresión tiene pendiente negativa, evidenciando una relación inversa entre ambos parámetros. A mayor edad del paciente menor será la PIO en la evolución post láser.

La PIO previa es otro de los factores pronostico ya conocido para el éxito de la trabeculoplastia<sup>356,224,285,276,445</sup>.

El tiempo de evolución es un parámetro difícil de valorar en el presente estudio pues en la selección de los pacientes, elegimos aquellos glaucomas poco evolucionados.

La correlación entre PIO y el tiempo de evolución es casi significativa ( $p < 0.1$ ). Lo que llama la atención es que las rectas de regresión en los diferentes controles mantengan una uniformidad en sus pendientes (0.005, 0.0047, 0.006, 0.0058). Lo cual apoyaría mas esta tendencia.

La realización de la trabeculoplastia precozmente en la evolución del glaucoma es apoyada por múltiples autores <sup>244,342,330,368,361</sup>. La indicación ideal de la trabeculoplastia para estos autores es como terapia inicial del glaucoma.

De los siete ojos tratados previamente con pilocarpina, solo uno ha quedado sin terapia farmacológica.

TOULONNEN<sup>244</sup> encuentra que la pilocarpina influye negativamente en el resultado final de la trabeculoplastia.

La explicación vendría dada por el mecanismo de acción de la pilocarpina de elongar la malla trabecular por contracción del músculo ciliar. La pilocarpina produce una trabeculoretracción farmacológica, que deja sin efecto la trabeculoplastia <sup>429</sup>.

## 8. Funcionalidad endotelial post trabeculoplastia.

---

La integridad endotelial ya ha sido valorada en múltiples estudios hasta la fecha<sup>422,423,427,445</sup>. La valoración que se ha hecho ha sido siempre morfológica. Estudiándose la densidad celular o la forma celular por microscopía especular.

En todos estos estudios no se han encontrado diferencias significativas en las córneas después de la realización de la trabeculoplastia. HONG con la evolución en el tiempo ha observado aumentos en el tamaño celular, sobre todo en estudios a medio plazo<sup>427</sup>.

La fluorofotometría mediante instilación y aplicación del protocolo Yablonski nos permite realizar una medida de la función endotelial.

En el modelo bicompartimental la fluorescencia está en continuo paso de la cornea a la cámara anterior y de la cámara anterior a la cornea. La constante de permeabilidad endotelial  $K_{eca}$  se puede calcular por la formula (25).

La constante está en relación inversa con la función endotelial. Cuanto mayor es la constante de paso menor es la funcionalidad de endotelio.

La fluorofotometría estudia la funcionalidad del endotelio siendo una técnica ideal para la valoración del daño endotelial. Al ser un valor dependiente de una función supone menos riesgos de errores en la valoración del estado del endotelio, frente a la microscopía especular que solo valora el tamaño y forma celular el área observada.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los controles evolutivos de la trabeculoplastia. Lo cual concuerda con los hallazgos morfológicos anteriores.

## **VII CONCLUSIONES**

- 1) El flujo de humor acuoso en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto disminuye con la edad.
- 2) El maleato de timolol tópico produce una disminución del flujo de humor acuoso; efecto que es mantenido al menos un año después de la instilación periódica.
- 3) La trabeculoplastia láser produce un efecto hipotensor acentuado a las 24 horas de su realización, no observándose modificaciones significativas del flujo de humor acuoso ni de el coeficiente de facilidad de salida.
- 4) La trabeculoplastia láser produce un aumento significativo del coeficiente de facilidad de salida tonográfico a los seis meses de su aplicación; este mecanismo sería el principal responsable del efecto hipotensor observado.
- 5) El flujo de humor acuoso aumentó de forma significativa, en relación con el valor inicial, a los seis meses de aplicación de la trabeculoplastia láser, aunque en menor proporción que el coeficiente de facilidad de salida.
- 6) La trabeculoplastia láser permite el control del proceso glaucomatoso sin terapéutica farmacológica adicional en un elevado numero de casos con glaucoma primario de angulo abierto, en estadios poco evolucionados.



- 7) El numero de ojos bajo control sin terapéutica farmacológica disminuye a lo largo del tiempo de observación. Manteniéndose sin embargo en un porcentaje elevado (60%) a los dos años de aplicación de la trabeculoplastia láser.
- 8) La trabeculoplastia láser no modifica el coeficiente de transferencia endotelial.

## **VIII BIBLIOGRAFIA**

---

1. RAVIOLA G.  
The fine structure of the zonule and ciliary epithelium:with special regard to the organization and insertion of the zonular fibrils.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 10;851 1971.
2. STREETEN B.W.  
Zonular apparatus.  
Duane. Biomedical foundations of ophthalmology.  
Philadelphia 1982.
3. MORRISON J.C. et al.  
Sequential microdissection and scanning electron microscopy of ciliary microvasculatur castings.  
Scan Electron Microsp II;857 1971.
4. MORRISON J.C. et al.  
Anterior colateral circulation in the primate eye.  
Ophthalmology 90;707 1983.
5. HOLMBERG A.  
The ultrastructure of the capillaries in the ciliary body.  
Arch Ophthalmol 62;949 1959.
6. ALM A. et al.  
The oxygen supply to the retina. II Effects of high intraocular pressure and of increased arterial carbon dioxide tension on uveal and retinal blood flow in cats.  
Acta phisyol Scand 84;306 1972.
7. ALM A. et al.  
Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressure in monkeys: a study with radioactively labeled microspheres including flow determination in brain and other tissues.  
Exp Eye Res 15;15 1973.
8. BEAUSANG-LINDER M.  
Sympathetic effects on cerebral and ocular blood flow in rabbit pretrated indometacin.  
Acta Physiol Scand 114;211 1982.

9. EHINGER B.  
Connections between adrenergic nerves and other tissues  
componets in the eye.  
Acta Physiol Scand 67:57 1966.
10. LATIES A.M. et al.  
A comparative study of the autonomic innervation of the eye  
in the monkey cat and rabbit.  
Anat Rec 156;383 1966.
11. EHINGER B.  
Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man  
and in the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol 5;42 1966.
12. BILL A. et al.  
Ocular effects of clonidine in cats and monkeys.  
Expo Eye Res 21:481 1975.
13. MORGAN T.R. et al.  
Effects of adrenergic agonits upon regional ocular blood flow  
in normal and ganglionectomized rabbits.  
Exp Eye Res 32;691 1981.
14. STJERNSCHANTZ J. et al.  
Effect of intracranial stimulation of the oculomotor nerve on  
ocular blood flow in the monkey, cat and rabbit.  
Invest Ophthalmol 18;99 1979.
15. BEAUSANG-LINDER M.  
Effects of simpathetic stimulation on cerebral and ocular blood  
flow. modification by hypertension, hypercapnea,  
acetazolamide, PGI<sub>2</sub> and papaverine.  
Exp Eye Res 15;31 1973.
16. ALM A. et al.  
The effect of pilocarpine and neostigmine om the blood flow  
through the anbterior uvea in monkeys: a study with radioac-  
tively labeled microsferes.  
Acta Physiol Scand 114;217 1982.
17. RAVIOLA G.  
The structural basis of the blood ocular barriers.

Exp Eye Res 25;27 1977.

18. RAVIOLA G.  
Intercellular junctions in the ciliary epithelium.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 17;958 1978.
19. SMITH R.S. et al.  
Ultrastructural studies of the blood aqueous barrier. II The  
barrier to horse-radish peroxidase in primates.  
Am J Ophthalmol 76;937 1973.
20. DUKE ELDER W.S.  
The pressure equilibrium of the eye.  
J. Physiol 64;78 1927.
21. ADLER F.H.  
Is the aqueous humor a dialysate?  
Arch Ophthalmol 10;11 1933.
22. DAVSON H  
Physiology of the ocular and cerebr-spinal fluids.  
Little Brown & Co. Boston 1956.
23. DAVSON H.  
Changes in ionic distribution following dialysis of aqueous humor  
against plasma.  
J Physiol 109;32 1942.
24. KINSEY V.E.  
Posterior and anterior chamber aqueous humor formation.  
Arch Ophthalmol 52;330 1955.
25. KINSEY V.E. et al.  
The rate of flow of aqueous humor. 2. Derivation of the rate of  
flow and its physiological significance.  
Am J Ophthalmol 32;189 1949.
26. SKOU J.C.  
Influence of some cations on an adenosine triphosphatase from  
peripheral nerves.  
Biochem Biophys Acta 23;394 1957.
27. REPKE K.R.

A model of allosteric regulation of Na-K-transporting ATPase.  
*Biochim Biophys Acta* 864;195 1986.

28. KYTE J.  
Molecular considerations relevant of the mechanism of active transport.  
*Nature* 292;201 1981.
29. JOGENSEN P.L.  
Structure and regulation of Na-K-ATPases in the kidney.  
*Kidney Int* 29;10 1986.
30. RILEY M.V.  
The sodium-potassium-stimulated-adenosine-triphosphatase of rabbit ciliary epithelium.  
*Exp Eye Res* 3;76 1964.
31. RILEY M.V.  
ATPases of the ciliary epithelium: cellular and subcellular distribution and probable role in secretion of aqueous humor.  
*Exp Eye Res* 42;559 1986.
32. TORMEY J.M.C.D.  
Significance of the histochemical demonstration of ATPase in epithelia noted for active transport.  
*Nature* 210;820 1966.
33. SHIOSE Y. et al.  
Fine structural localization of nucleoside phosphatase activity in the ciliary epithelium of albino rabbits.  
*Invest Ophthalmol* 5;152 1966.
34. SHIOSE Y. et al.  
Localization and another aspects of the histochemistry of nucleoside phosphatase in the ciliary epithelium of albino rabbits.  
*Invest Ophthalmol* 4;64 1965.
35. PALKAMA A. et al.  
The histochemical demonstration of the sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase activity in rabbit ciliary body.  
*Ann Med Exp Biol Fenn* 48;49 1970.

36. COLE D.F.  
Localization of ouabain-sensitive adenosine triphosphatase in  
ciliary epithelium.  
Exp Eye Res 3;72 1964.
37. COLE D.F.  
Aqueous humor formation.  
Doc Ophthalmol 21;116 1966.
38. POLLACK I.P. et al.  
The effect of hypotermia on aqueous humor dynamics.  
1. Intraocular pressure and outflow facility of the rabbit eye.  
Am J Ophthalmol 49;1126 1960.
39. BECKER B.  
The effect of hypotermia on aqueous humor dynamics. 3.  
Turnover of ascorbate and sodium.  
Am J Ophthalmol 51;1032 1961.
40. COLE D.F.  
Effects of some inhibitors upon the formation of the aqueous  
humor in rabbits.  
Br J Ophthalmol 44;739 1960.
41. BECKER B.  
Ouabain and aqueous humor dynamics in the rabbit eye.  
Invest Ophthalmol 19;1156 1980.
42. BONTING S.L. et al.  
Studies on sodium-potassium-activated adenosine triphospha-  
tase. 14. Inhibition of enzyme activity and aqueous humor flow  
in the rabbit eye after intravitreal injection of ouabaine.  
Invest Ophthalmol 3;523 1964.
43. SIMON K.A. et al.  
Studies on sodium-potassium activated adenosine triphospha-  
tase. 2. Formation of aqueous humor.  
Exp Eye Res 1;253 1962.
44. SIMON K.A. et al.  
Possible usefulness of cardiac glycosides in treatment of  
glaucoma.  
Arch Ophthalmol 68;227 1962.

45. DAVSON H.  
The eye : Vegetative physiology and biochemistry.  
Academic Press, New York 1969.
46. DUKE ELDER S.  
The physiology of the eye and of the vision.  
C.V. Mosby, System of ophthalmology, St Louis 1968.
47. ERICSON L.A.  
Twenty-four hourly variations of the aqueous flow. Examinations with perilimbal suction cup.  
Acta Ophthalmol (Suppl 50) 1958.
48. BILL A.  
The effects of changes in arterial blood pressure on the rate of aqueous formation in a primate.  
Ophthalmol Res 1;193 1970.
49. BECKER B.  
Hypothermia and aqueous humor dynamics of the rabbit eye.  
Trans Am J Ophthalmol Soc 58;337 1960.
50. KOLKER A.E.  
Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas.  
C.V. Mosby, St Louis 1976.
51. COLE D.F.  
Reduction in aqueous humor production as caused by iodate, spironolactone, and polyphoretin phosphate.  
Br J Ophthalmol. 46;291 1962.
52. BILL A.  
Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys.  
Invest Ophthalmol 6;364 1967.
53. GOLDMANN H.  
On pseudofacility.  
Bibl Ophthalmol 78;1 1968.
54. HOGAN M.J. et al.  
Histology of the human eye.  
W.B. Saunders, Philadelphia 1971.



55. WALINDER P.E. et al.  
Influence of the intraocular pressure and some drugs on aqueous flow and entry of cycloleucine into the aqueous humor of vervet monkeys.  
Invest Ophthalmol 8;446 1969.
56. HOUSEHOLDER J.R. et al.  
The IOP sensibility of the anterior chamber appearance time of intraarterially injected fluorescein.  
Exp Eye Res 4;83 1965.
57. MACRI F. et al.  
Ciliary ganglion stimulation: I Effects on aqueous humor inflow and outflow.  
Invest Ophthalmol 14;28 1975.
58. BILL A.  
Aqueous humor dynamics in monkeys.  
Exp Eye Res 11;195 1971.
59. BILL A.  
Blood circulation and fluids dynamics in the eye.  
Pharmacol Rev 55;383 1975.
60. BILL A.  
The role of the iris vessels in aqueous humor dynamics.  
Jpn J Ophthalmol 18;30 1974.
61. BILL A.  
Basic physiology of the drainage of the aqueous humor.  
Exp Eye Res 25;291 1977.
62. LÜTJEN-DRECOLL E. et al.  
Echothiophate-induced structural alterations in the anterior angle chamber of the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 18;918 1979.
63. LÜTJEN-DRECOLL E. et al.  
Long term timolol and epinephrine in monkeys. II Morphological alterations in trabecular meshwork and ciliary muscle.  
Trans Ophthalmol Soc UK 105;196 1986.

64. GRIESON I. et al.  
The effects of topical pilocarpine on the morphology of the outflow apparatus of the baboon.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 18;346 1979.
65. GRIESON I. et al.  
A light microscopic study of the effects of testicular hyaluronidase on the outflow system of the baboon.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 18;356 1979.
66. ROHEN J.W. et al.  
Über die altersveränderungen des trabekelwerkes im menschlichen auge.  
*Graefe's Arch Klin Exp Ophthalmol* 175;285 1968.
67. RAVIOLA G.  
Schwalbe's line cells: a new cell type in the trabecular meshwork of *Macaca mulatta*.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 22;45 1982.
68. SVEDVERGH B. et al.  
Scanning electron microscopic studies of the corneal endothelium in man and monkeys.  
*Acta Ophthalmol* 50;321 1972.
69. LUTJEN-DRECOLL E.  
Structural factors influencing out flow facility and its changeability under drugs: a study in *Macaca arctoides*.  
*Invest Ophthalmol* 12;280 1973.
70. BILL A. et al.  
Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm: an attempt to localize the main resistance to the aqueous outflow in man.  
*Acta Ophthalmol* 50;295 1972.
71. MOSES R.A. et al.  
Schlemm's canal: the effect of intraocular pressure.  
*Invest Ophthalmol Vis Sci* 20;61 1981.
72. HUGGERT A. et al.  
An experiment in determining the pore size distribution curve to the filtration angle of the eye. Part I.

73. HUGGERT A.  
An experiment in determining the pore size distribution curve to the filtration angle of the eye. Part II.  
Acta Ophthalmol 35;104 1957.
74. INOMATA H. et al.  
Aqueous humor pathways through the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey: an electron microscopic study.  
Am J Ophthalmol 73;760 1972.
75. HOGAN M.J. et al.  
Histology of the human eye.  
Ed Saunders. W.B. Philadelphia 1971.
76. LÜTGEN-DRECOLL E. et al.  
Quantitative analysis of "plaque material" in the inner and the outer wall of Schlemm's canal in normal and glaucomatous eye.  
Exp Eye Res 42;443 1986.
77. THEOBALD G.D.  
Schlemm's canal: its anastomosis and anatomic relations.  
Trans Am Ophthalmol Soc 32;574 1984.
78. RAVIOLA G. et al.  
Paracellular route of the aqueous outflow in the trabecular meshwork and canal of Schlemm. A freeze-fracture study of the endothelial junctions in the sclerocorneal angle of the macaque monkey eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 21;52 1981.
79. TRIPARTHI R.C.  
Mechanism of the aqueous outflow across the trabecular wall of Schlemm's canal.  
Exp Eye Res 11;116 1971.
80. LEE W.R. et al.  
The morphological response of the primate outflow system to changes in pressure flow.  
Ed Lütjen-Dreccoll. Basic aspects of the glaucoma research

Stuttgart 1982.

81. SVEDBERGH B.

Aspects of the aqueous drainage: functional ultrastructure of the Schlemm's canal, the trabecular meshwork and the corneal endothelium at different pressures.

Acta Univ Upps 256;1 1976.

82. GRIERSON I et al.

Pressure effects on flow channels in the lining endothelium of Schlemm's canal.

Acta Ophthalmol 56;935 1978.

83. GRIERSON I et al.

Changes in the monkey outflow apparatus at graded levels of intraocular pressure.

Exp Eye Res 19;21 1974.

84. GRIERSON I et al.

The fine structure of the trabecular meshwork graded levels of intraocular pressure. II Pressure outside the physiological range (0 and 50).

Exp Eye Res 20;523 1975.

85. ZYPEN Van Der E. et al.

Licht und elektronen mikroskopische untersuchungen über den bau und die innervation des ziliarmuskels bei mensch und affe. Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 174;143 1967.

86. WORTHEN D.M. et al.

Fibronectin production in cultured human trabecular meshwork cells.

Invest Ophthalmol Vis Sci 23;265 1982.

87. LÜTJEN-DRECOLL E. et al.

Über die endotheliale auskleidung des Schlemm'schen kanals im silberimprägnationsbild.

Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 180;249 1970.

88. NESTEROV A.P. et al.

Study on morphology and function of the drainage area of the eye of man.

Acta Ophthalmol 50;337 1972.

89. NESTEROV A.P. et al.  
Trabecular wall of the Schlemm's canal in the early stage of  
primary open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 78;639 1974.
90. SEGAWA K.  
Electron microscopy changes of the trabecular tissue in primary  
open angle glaucoma.  
Ann Ophthalmol 11;49 1979.
91. SHABO A.L. et al.  
Postmortem formation of giant endothelial vacuoles in  
Schlemm's canal of monkey.  
Am J Ophthalmol 76;896 1973.
92. TRIPATHI R.C.  
Pathologic anatomy of the outflow pathways of aqueous humor  
in chronic simple glaucoma.  
Exp Eye Res 25;403 1977.
93. KRASNOV M.M.  
Antiglaucomatous operations on the outer and the inner walls  
of the Schlemm's canal.  
3rd Congress of Ophthalmologists of the USSR 1966.
94. NESTEROV A.P.  
Role of blockade of Schlemm's canal in pathogenesis of  
primary open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 70;691 1970.
95. NESTEROV A.P. et al.  
Pathological Physiology of the primary open angle glaucoma,  
the aqueous circulation.  
Ed Cairns. Glaucoma vol I London 1986.
96. MOSES R.A.  
Circumferential flow in the canal of Schlemm: Theoretical  
considerations.  
AM J Ophthalmol 88;585 1979.
97. CHAUDRY H.A. et al.  
Scanning electron microscopy of trabeculectomy specimens in  
open angle glaucoma.

Am J Ophthalmol 88;78 1979.

98. ALVARADO J. et al.  
Trabecular meshwork cellularity in POAG and non glaucomatous normals.  
Ophthalmology 91;564 1984.
99. ROHEN J.W.  
Why is intraocular pressure elevated in chronic simple glaucoma? Anatomical considerations.  
Ophthalmology 90;758 1983.
100. ROHEN J.W. et al.  
The fine structure of the cribiform meshwork in the normal and glaucomatous eye as seen in tangential sections.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 21;574 1981.
101. RODRÍGUES M.M. et al.  
Histopathology of 150 trabeculectomy specimens in glaucoma.  
Trans Ophthalmol Soc UK 96;245 1976.
102. SEGAWA K.  
Ultrastructural changes of the trabecular tissue in primary open angle glaucoma.  
Jpn J Ophthalmol 19;317 1975.
103. NCNENAMIN P.G. et al.  
Age-related changes in extracellular materials in the inner wall of Schlemm's canal.  
Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 212;159 1980.
104. OKAMURA R. et al.  
Elektronen-mikroskopische untersuchungen über die strukturellen veränderungen der menschlichen iris beim glaucom.  
Graefes Arch 186;271 1973.
105. ROHEN J.W.  
Presence of matrix vesicles in trabecular meshwork of glaucomatous eyes.  
Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 218;171 1982.
106. FINE B.S. et al.  
A clinicopathologic study of four cases of POAG compared to

normal eyes.  
Am J Ophthalmol 91;88 1981.

107. GRIERSON I.  
Pressure-induced changes in the ultrastructure of the endothelium lining Schlemm's canal.  
Am J Ophthalmol 80;862 1975.
108. GRIERSON I et al.  
The fine structure of the trabecular meshwork at graded levels of intraocular pressure. I Pressure effects within the near physiological range (8-30).  
Exp Eye Res 20;505 1975.
109. GRIERSON I. et al.  
Effects of the pilocarpine on the morphology of the human outflow apparatus.  
Br J Ophthalmol 62;309 1978.
110. GRIERSON I. et al.  
Microfilaments in the cells of human trabecular meshwork.  
Br J Ophthalmol 63;3 1979.
111. SHABO A.L. et al.  
Post mortem formation of giant endothelial vacuoles in Schlemm's canal of the monkey.  
AM J Ophthalmol 76;896 1973.
112. INOMATA H. et al.  
Aqueous humor pathways thorough the trabecular meshwork and into Schlemm's canal in the cynomolgus monkey: an electron microscopic study.  
Am J Ophthalmol 73;760 1972.
113. EPSTEIN D.L. et al.  
Effect of iodoacetamide perfusion on the outflow facility and metabolism of the trabecular meshwork.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 20;625 1981.
114. EPSTEIN D.L. et al.  
N-ethylmaleimide increases the facility of aqueous outflow of excised monkey and calf eyes.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;752 1982.

115. FREDDO T.F. et al.  
Influence of mercurial sulfhydryl agents on aqueous outflow pathways in enucleated eyes.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 25;278 1984.
116. LUTJEN-DRECOLL E. et al.  
Functional and electron microscopic changes in the trabecular meshwork remaining after trabeculectomy in cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol 13;511 1974.
117. LUTJEN-DRECOLL E. et al.  
Light and electron microscopy of the anterior chamber angle structures following surgical disinsertion of the ciliary muscle in cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 16;218 1977.
118. LUTJEN-DRECOLL E. et al.  
Biomechanics of echotriphate-induced anatomic changes in monkey aqueous outflow system.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 224;564 1986.
119. NOMURA T. et al.  
The identification of adrenergic and colinergic nerve endings in the trabecular meshwork.  
Invest Ophthalmol 13;525 1974. .
120. RUSKELL G.L. et al.  
Inervation of the anterior segment of the eye.  
Lütjen-Drecoll. Basic aspects of glaucoma research. 1982.
121. STONE R.A. et al.  
Substance p-like immunoreactive nerves in the anterior segment of the rabbit, cat and monkey eye.  
Neuroscience 7;2459 1982.
122. STONE R.A. et al.  
Substance p-like immunoreactive nerves in human eye.  
Arch Ophthalmol 103;1207 1985.
123. POLANSKY J.R. et al.  
Studies on human trabecular cells propagated in vitro.  
Vision Res 21;155 1981.



124. POLANSKY J.R. et al.  
Cultured human trabecular cells: evaluation of hormonal and pharmacological response in vitro.  
Ticho & David. Recent advances in glaucoma. Amsterdam 1984.
125. JAMPEL H.D. et al.  
 $\beta$ -adrenergic receptors in human trabecular meshwork.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28;772 1987.
126. STONE R.A. et al.  
Neuro-specific enolase-containing cells in the rhesus monkey trabecular meshwork.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 25;1332 1984.
127. SCHIMEK R. et al.  
The influence of cyclogyl and neo-syneprine on tonographic studies of miotic control in open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 51;781 1961.
128. VAN BUSKIRK E.M. et al.  
Lens depression and aqueous humor outflow in enucleated primate eye.  
Am J Ophthalmol 38;742 1954.
129. TORNQVIST G.  
Effect of oculomotor nerve stimulation on outflow facility and pupil diameter in a monkey.  
Invest Ophthalmol 9;220 1970.
130. MOSES R.A.  
Intraocular pressure.  
C.V.Mosby. Adler's physiology of the eye. St Louis 1981.
131. BARANY E.H.  
Relative importance of autonomic nervous tone and structure as determinants of outflow resistance in normal monkey eyes.  
J.W Rohen. The structure of the eye. Stuttgart 1965.
132. ARMALY M.F. et al.  
Changes in the tonogram during accommodation  
Arch Ophthalmol 60;60 1958.

133. BARANY E.H.  
Topical epinephrine effects on true outflow resistance and pseudofacility in vervet monkeys studied by a new anterior perfusion technique.  
Invest Ophthalmol 7;88 1972.
134. EHINGER B.  
Adrenergic nerves to the eye and to related structures in man and in the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol 5;42 1966.
135. KAUFMAN P.L. et al.  
Adrenergic drugs effects on aqueous outflow facility following ciliary muscle retrodisplacement in the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 20;644 1981.
136. LANGHAM M.E.  
The aqueous outflow system and its response to autonomic receptor agonists.  
Exp Eye Res 25;311 1977.
137. KAUFMAN P.L. et al.  
Effect of total iridectomy on outflow facility responses to adrenergics drugs in cynomolgus monkey.  
Exp Eye Res 33;652 1981.
138. KAUFMAN P.L. et al.  
Total iridectomy does no alter outflow facility responses to AMPc in cynomolgus monkey.  
Exp Eye Res 43;441 1986.
139. NEUFELD A.H. et al.  
AMP analogue increases the out flow facility in primate eyes.  
Invest Ophthalmol 14;688 1975.
140. ARMALY M.F. et al.  
Steroids and glaucoma.  
C.V. Mosby, Symposium of glaucoma. St Louis 1967.
141. BECKER B et al.  
Topical corticosteroids and hereditary in open anglke glaucoma.  
Am J Ophthalmol 57;543 1964.

142. HERNANDEZ M.R. et al.  
Glucocorticoid target cells in human outflow pathway: autopsy and surgical specimens.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 24;1612 1983.
143. WEINREB R.N. et al.  
Detection of glucocorticoid receptors in cultured human trabecular cells.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 21;403 1981.
144. HERNANDEZ M.R. et al.  
The effect of dexametasone on the in vitro incorporation of precursors of extracellular matrix componets in the outflow pathway region of the rabbit eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 24;704 1983.
145. HERNANDEZ M.R. et al.  
The effect of dexamethasone on the synthesis of collagen in normal trabecular meshworks explants.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 26;1784 1985.
146. WEINREB R.N. et al.  
Glucocorticoid regulation of eicosanoid biosynthesis in cultured human trabecular cells.  
Ticho & David. Recents advances in glaucoma. 1984.
147. CRAWFORD K.  
Effects of topical PGF<sub>2a</sub> in aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys.  
Curr Eye Res 6;1035 1987.
148. LEE P. et al.  
Effect of prostaglandin F<sub>2a</sub> on aqueous humor dynamics of rabbitt cat and monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 25;1087 1984.
149. KAUFMAN P.L. et al.  
Effects of intracamerally infused prostaglandins on outflow facility in cynomolgus monkey eyes with intact or retrodisplaced ciliary muscle.  
Exp Eye Res 43;819 1986.
150. CRAWFORD K et al.

- Pilocarpine antagonizes PGF<sub>2</sub>a induced ocular hypotension in monkeys: evidence for enhancement of uveal outflow.  
Arch Ophthalmol 105;1112 1987.
151. KAUFMAN P.L. et al.  
Cytochalasin B reversibly increases outflow facility in the eye of the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 16;47 1977.
152. SVEDBERGH B. et al.  
Cytochalasin B-induced structural changes in the anterior ocular segment of the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 17;718 1978.
153. BILL A.  
Effects of NaEDTA and alfa quimiotrypsin on aqueous humor outflow conductance in monkeys eyes.  
Yps J Med Sci 85;311 1980.
154. BILL A.  
Effects of intracameral Na EDTA and EGTA on aqueous outflow routes in the monkey eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 19;492 1980.
155. BARANY E.H.  
The immediate effect on ourflow resistance of intravenous pilocarpine in the velvet monkey.  
Invest Ophthalmol 6;373 1967.
156. KAUFMAN P.L. et al.  
Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical disinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol 15;793 1976.
157. KAUFMAN P.L. et al.  
Effect of serotonin, histamin, and bradykinin on outflow facility following ciliary muscle retrodisplacement in the cynomolgus monkey.  
Exp Eye Res 35;191 1982.
158. KAUFMAN P.L.  
The effects of drugs on the outflow of aqueous humor.

Grune & stratton. Glaucoma:pharmacology in medical treatment. Orlando 1984.

159. BILL A. et al.  
Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkeys.  
Invest Ophthalmol 4;920 1963.
160. BILL A.  
Basic phisiology of the drainage of the aqueous humor.  
Exp Eye Res 25;291 1977.
161. PEDERSON J.E. et al.  
Uveoscleral aqueous outflow in the rhesus monkey: Importance of uveal reabsortion.  
Invest Ophthalmol 16;1008 1977.
162. LAST R.J.  
Wolff's anatomy of the eye and orbit.  
W.B. Saunders. Philadelphia 1968.
163. BILL A.  
Convencional and uveo-escleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkeys.  
Exp Eye Res 5;45 1966.
164. TORIS C.B. et al.  
Uveoscleral outflow using different-size fluorescent tracers in normal and inflamed eyes.  
Exp Eye Res (In press).
165. TORIS C.B. et al.  
Effect of intraocular pressure on uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 26;1745 1985.
166. BILL A.  
Uveo-scleral drainage of aqueous humour in human eyes.  
Exp Eye Res 12;275 1971.
167. SUGURO K. et al.  
Uveoscleral outflow following cyclodialysis in the monkey eye using a fluorescent tracer.

Invests Ophthalmol 26;810 1985.

168. PEDERSON J.E. et al.  
Experimental ciliochoroidal detachment: effect on intraocular pressure and aqueous flow.  
Arch Ophthalmol 97;536 1979.
169. TORIS C.B. et al.  
Aqueous humor dynamics in experimental iridocyclitis.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28;477 1987.
170. BILL A. et al.  
Gross facility, facility of conventional routes, and pseudofacility of aqueous humor outflow in the cynomolgus monkey: the reduction in aqueous humor formation rate caused by moderate increments in intraocular pressure.  
Arch Ophthalmol 75;665 1966.
171. BRUBAKER R.F. et al.  
Determination of pseudofacility in the eye of the rhesus monkey.  
Arch Ophthalmol 75;693 1966.
172. KUPFER C. et al.  
Determination of pseudofacility in the eye of man.  
Arch Ophthalmol 80;194 1968.
173. KUPFER C. et al.  
Studies of aqueous humor dynamics in man. II Measurements in young normal subjects using acetazolamide and l-epiniphrene.  
Invest Ophthalmol 10;523 1971.
174. BILL A.  
Effects of long standing stepwise increments in eye pressure on the rate of aqueous formation in a primate.  
Exp Eye Res 12;184 1971.
175. BILL A.  
The role of the ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation.  
Exp Eye Res 16;287 1973.

176. PEDERSON J.E. et al.  
Fluid permeability of monkey ciliary epithelium in vivo.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 23;176 1982.
177. SEARS M.L.  
The aqueous.  
C.V. Mosby. Adler's physiology of the eye. Clinical application.  
St Louis 1981.
178. BRUBAKER R.F. et al.  
The effect of intraocular pressure on conventional outflow  
resistance in the enucleated human eye.  
Invest Ophthalmol 14;286 1975.
179. BARANY E.H.  
The influence of extraocular venous pressure on outflow  
facility.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 17;711 1978.
180. MOSES R.A. et al.  
Schlemm's canal: the effect of intraocular pressure.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 20;61 1981.
181. FINE B.S. et al.  
A clinicopathology study of four cases of primary open angle  
glaucoma compared with normal eyes.  
AM J Ophthalmol 9;88 1981.
182. BITO L.Z.  
Accumulation and apparent active transport of prostaglandins by  
some rabbit tissues in vitro.  
J Physiol 221;371 1972.
183. BARANY E.H. et al.  
The rate of flow of aqueous humor : I The rate of disappearance of para-aminohippuric acid, radioactive radiopaque, and radioactive diodrast from the aqueous humor of the rabbits.  
Am J Ophthalmol 32;177 1949.
184. BLOOM J.N. et al.  
Fluorophotometry and the aqueous flow in man.  
Arch Ophthalmol 94;435 1976.

185. JONES R.F. et al.  
New methods of measuring the rate of aqueous flow in man  
with fluorescein.  
Exp Eye Res 5;208 1976.
186. HOLME O.  
A photogrammetric method of estimation of pupillary  
aqueous flow in the living human eye.  
Acta Ophthalmol 46;254 1968.
187. HETLAND - ERIKSEN J. et al.  
Experimental tonography on enucleated human eyes: I The  
validity of Grant's tonography formula.  
Invest Ophthalmol 14;199 1975.
188. KRONFELD P.C.  
Tonography  
Arch Ophthalmol 48;393 1952.
189. GRANT W.M.  
Tonographic method for measuring the facility and rate of  
outflow in human eyes.  
Arch Ophthalmol 44;204 1950.
190. GOLDMANN H.  
Summary in glaucoma symposium - Tutzing Castle 1966.  
Basel Karger 256-265 1967.
191. LINNER E.  
Episcleral venous pressure during tonography.  
Acta XVII Cong Ophthalmol 3;1532 1955.
192. FISHER R.F.  
Value of the tonometry and tonography in diagnosis of  
glaucoma.  
Br J Ophthalmol 56;200 1972.
193. KRONFELD P.C. et al.  
Some basic statistics of clinical tonography.  
Invest Ophthalmol 7;319 1968.
194. ELLINGSEN B.A. et al.



- Influence of the intraocular pressure and trabeculectomy in aqueous outflow in enucleated monkey eyes.  
Invest Ophthalmol 10;705 1971.
195. BECKER B. et al.  
Water drinkind and tonography in the diagnosis of glaucoma.  
Arch Ophthalmol 56;321 1956.
196. DE ROETHH A. et al.  
Clinical evaluation of the aqueous flow test: a preliminary report.  
Arch Ophthalmol 48;148 1952.
197. BECKER B. et al.  
The facility of aqueous outflow: a comparison of tonography and perfusion measurements in vivo and in vitro.  
Arch Ophthalmol 55;305 1956.
198. JOHNSON L.V.  
Tonographic survey.  
Am J Ophthalmol 61;680 1966.
199. GRANT W.M. et al.  
Tonographic measurements in enucleated eyes.  
Arch Ophthalmol 53;191 1955
200. LANGHAM M.E.  
Evaluation of the pressure cup technique for the measrement of aqueous humor formation.  
Invest Ophthalmol 1;484 1962.
201. MOSES R.  
Adler's phisiology of the eye.  
CV Mosby. St Louis 1975.
202. AMSLER M.  
L'humeur aqueuse et ses fonctions.  
Rapport. Soc. Fr. Ophthalmol., 1955.
203. GOLDMANN H.  
Über fluorescein in der menschlichen Vorderkammer. Das Kammerwasser-Minutenvolumen des Menschen.  
Ophthalmologica. 119;65, 1950.

204. JONES R.F. MAURICE A.  
New methods of measuring the rate of aqueous flow in man  
with fluorescein.  
Exp Eye Res 5;208 1976.
205. CUNHA-VAZ J.G. MAURICE D.M.  
The active transport of fluorescein by the retinal vessels and  
the retina.  
J. Physiol, 191;467, 1967.
206. NAGATAKI S. MISHIMA S.  
Aqueous humor dynamics on glaucomato-cyclitic crisis.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 15;365, 1976.
207. YABLONSKY M.E.  
A fluorophotometric study of the effect of topical timolol on  
aqueous humor dynamics.  
Exp. Eye Res. 27/2;135, 1978.
208. COAKES R.L. BRUBAKER R.F.  
Method of measuring aqueous humor flow and corneal  
endothelial permeability using a fluorophotometry nomogram.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 18: 288, 1979.
209. ARAIE M. SAWA M.  
Aqueous humor dynamics in man as studied by oral  
fluorescein.  
Jpn. J. Ophthalmol. 24;346, 1980.
210. MORAN SALAS J.  
La obliteracion de los desgarros en la retina con la ayuda de  
la luz.  
Arch Soc Hispano Am Oftalmol 10;566 1950.
211. MEYER-SCHWIKERATH G.  
Indications and limitations of light coagulation of the retina.  
Trans A Acad Ophthalmol Otolaryngol 63;725 1959.
212. MEYER-SCHWIKERATH G.  
Erfahrungen mit der lichtkoagulation der metzhaut und der  
iris.  
Doc. Ophthalmol 10;91 1956.

213. MAIMAN T.H.  
  Estimated optical radiation in ruby.  
  Nature 187;493 1960.
214. ZWENG H.C.  
  Experimental laser photocoagulation.  
  Am J Ophthalmol 58;353 1964.
215. LEE P.F. y col.  
  Transpupillary photocoagulation.  
  Am J Ophthalmol 71;911 1971.
216. KRASNOV M.M.  
  Laserpuncture of the anterior chamber angle in glaucoma.  
  Am J Ophthalmol 75;674 1973.
217. HAGER B  
  Besondere mikrochirurgische Eingriffe, erst Erfahrungen mit  
  der argon laser geret 800.  
  Klin Monatsbl Augenheilkd 264;437 1973.
218. GAASTERLAND D y col  
  Experimental glaucoma in de rhesus monkey.  
  Invest Ophthalmol. 13;455 1974.
219. TEICHMANN K.D. y col  
  Glaucoma operation with the argon laser.  
  EENT 55;58 1976.
220. WORTHEN D. M. et al  
  Argon laser trabeculotomy:  
  Trans Am Acad Ophthalmol. 78;371 1974.
221. TICHO .U.  
  Laser aplication to the angle struture in animals and in human  
  glacomatous eyes.  
  Adv Ophthalmol 34;201 1977.
222. WILCKMANN M.G. et al.  
  Physiological effects of laser trabeculotomy in rhesus monkeys  
  eyes.  
  Invest Ophthalmol 16;624 1977.

223. WISE J.B. WITTER J. y col.  
Argon laser therapy for open angle glaucoma.  
Arch Ophthalmol 97;319 1979
224. WILENSKY J. T. y col.  
Laser therapy for open angle glaucoma.  
Ophthalmology 88;213 1981.
225. THOMAS J. V. y col.  
Argon laser trabeculoplasty in the presurgical glaucoma patient.  
Ophthalmology 89;187-197 1982.
226. SCHWARTZ A.L. y col.  
Argon laser trabecular surgery.  
Ophthalmology 88;203 1981.
227. WISE JB.  
Long term control of adult open angle glaucoma by argon laser treatment.  
Ophthalmology 88;197-202 1981.
228. TICHO U. et al.  
Argon laser trabeculotomies in primate: evaluation by histological and perfusion studies.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 17;667 1978.
229. GAASTERLAND D. et al.  
Effects on monkey eyes of argon laser treatment.  
ARVO abstracts Invest Ophthalmol Vis Scin 1980.
230. KAUFMAN P. et al.  
Loss of acute pilocarpine effect on outflow facility following surgical desinsertion and retrodisplacement of the ciliary muscle from the scleral spur in the cynomolgus monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 15;793-807 1976.
231. NESTEROV A. et al.  
Study on morphology and function of the drainage area of the eye of man.  
Acta Ophthalmol 50;337 1972.

232. BRUBAKER R.F. et al.  
The effect of intraocular pressure on conventional outflow resistance in the enucleated human eye.  
Invest Ophthalmol 14;286 1975.
233. ELLINGSEN B.A. et al.  
The relationship of pressure and aqueous outflow in enucleated human eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 10;430-37 1971.
234. VAN BUSKIRK E.M. et al.  
Anatomic correlates of changing aqueous outflow facility in excised human eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;625-32 1985.
235. VAN BUSKIRK E.M. et al.  
The canine eye: Lens depression and aqueous outflow.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 19;789-92 1980.
236. ZYPEN E. et al.  
Ultrastructural changes of the trabecular meshwork of the monkey following irradiation with argon laser light.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 221;249 1984.
237. RODRIGUES M.M. et al.  
Electron microscopy of argon laser therapy in phakic open angle glaucoma.  
Ophthalmology 89;198 1983.
238. ALVARADO J. et al.  
Trabecular meshwork cellularity in POAG and non glaucomatous normals.  
Ophthalmology 91;564 1984.
239. VAN BUSKIRK E.M. et al.  
Argon laser trabeculoplasty. Studies of mechanism of action.  
Ophthalmology 91;1005 1984.
240. ACOTT T.S. et al.  
Explant organ of human trabecular meshwork.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 24;171 1984.

241. MELAMED S.H. et al.  
Short term effect of argon laser trabeculoplasty in monkeys.  
Arch Ophthalmol 103;1546 1985.
242. ROBIN A.L. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in secondary forms of open angle glaucoma.  
Arch Ophthalmol 101;382-4 1983.
243. SCHWARTZ A.L. et al.  
Long term follow up of argon laser trabeculoplasty for uncontrolled open angle glaucoma.  
Arch Ophthalmol 103;1482-4 1985.
244. TUULONEN A. et al.  
Factors influencing the outcome of laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 99;388-91 1985.
245. SPURNY R.C. et al.  
Krypton laser trabeculoplasty: a clinical report.  
Arch Ophthalmol 102;1626-8 1984.
246. DEL PRIORE L.V. et al.  
Long term follow up of neodymium YAG laser angle surgery for open angle glaucoma.  
Ophthalmology 95;277-81 1988.
247. ROUHIAINEN H.J. et al.  
Laser power and postoperative intraocular pressure increase in argon laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 105;1352-4 1987.
248. SCHWARTZ A.L. et al.  
Variation of techniques on the results of argon laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 90;781-4 1983.
249. WEINREB R.N. et al.  
Influence of the number of laser burns administered on the early results of argon laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 95;287-92 1983.
250. WEINREB R.N. et al.

- Immediate intraocular response to argon laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 95;279-86 1983.
251. WEINREB R.N. et al.  
Flubiprofen pretreatment in argon laser trabeculoplasty for primary open angle glaucoma.  
Arch Ophthalmol 102;1629-32 1984.
  252. PAPPAS H.R. et al.  
Topical indomethacin therapy before argon laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 99;571-5 1985.
  253. RUDERMAN J.M. et al.  
Effects of the corticosteroid pretreatment on argon laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 96;84-9 1983.
  254. KLEIN H.Z. et al.  
Two stage laser trabeculoplasty in open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 99;292-5 1985.
  255. WILENSKY J.T. et al.  
Low dose trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 95;423-6 1983.
  256. BROWN S.V.L. et al.  
Laser trabeculoplasty retreatment.  
Am J Ophthalmol 99;8-10 1985.
  257. GRAYSON D.K. et al.  
Long term reduction of intraocular pressure after repeat argon laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 106;312-21 1988.
  258. JORIZZO P.A. et al.  
The effect of repeated argon laser trabeculoplasty .  
Am J Ophthalmol 106;682-5 1988.
  259. MELAMED S. et al.  
The trabecular meshwork response to argon and Nd:YAG laser energy.  
Ed: Springer-Verlag. Glaucoma update III. 177-84 1987.

260. MELAMED S. et al.  
Alterations of aqueous humor outflow following argon laser trabeculoplasty in monkeys.  
Br J Ophthalmol 71;776-81 1987.
261. MELAMED S. et al.  
Delayed response to argon laser trabeculoplasty in monkeys.  
Arch Ophthalmol 104;1078-83 1986.
262. VAN DER ZYPEN E. et al.  
The effects of lasers on the outflow structures.  
Ed Spriger-Verlag. Glaucoma update III. 169-176 1987.
263. VAN BUSKIRK E.M.  
Pathophysiology of laser trabeculoplasty.  
Surv Ophthalmol 33;264-72 1989.
264. ROHEN J.W.  
Biology of the trabecular meshwork.  
Ed Lutjen-drecoill. Basic aspects of glaucoma research. 41-66 1982.
265. FUTA R.  
Electron microscopic changes in the trabecular meshwork remaining after trabeculectomy in primary open angle glaucoma.  
Nippon Ganka Gakkai Zasshi 86;1986-7 1982.
266. KNEPPER P.A. et al.  
Aqueous outflow pathway glycosaminoglycans.  
Exp Eye Res 32;265-77 1981.
267. ACOTT T.S. et al.  
Human trabecular meshwork organ culture: Morphology and glycosaminoglycan synthesis.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 29;90-100 1988.
268. POLANSKY J.R. et al.  
Trabecular meshwork cell culture in glaucoma research: Evaluation of biological activity and structural properties of human trabecular cells in vitro.  
Ophthalmology 91;580-95 1984.
269. ACOTT T.S. et al.



Trabecular repopulation following laser trabeculoplasty by  
anterior trabecular meshwork cells.  
Am J Ophthalmol

270. BYLSMA S.S. et al.  
Trabecular cell division after argon laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 106;544-7 1988.
271. BYLSMA S.S. et al.  
Repopulation of the trabecular meshwork after argon laser  
trabeculoplasty.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 29(suppl);129 1988.
272. CALTHORPE C.M. et al.  
Bovine meshwork cells migrate in response to chemoattractants.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 29(suppl);129 1988.
273. RAVIOLA G.  
Schwalbe line's cells: A new cell type in the trabecular  
meshwork of macaca mulatta.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;45-56 1982.
274. BABIZAYEV M.A. et al.  
Clinical, structural and molecular phototherapy effects of laser  
irradiation on the trabecular meshwork of human glaucomatous  
eyes.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 228;90-100 1990.
275. BABIZHAYEV M.A. et al.  
Fibronectin detection in drainage outflow system of human  
eyes in ageing and progresion of open angle glaucoma.  
Mech Ageing Dev 47;145-57 1988.
276. HORNS D.J. et al.  
Argon laser trabeculoplasty for open angle glaucoma:  
retrospective study of 380 eyes.  
Trans Ophthalmol Soc U.K. 103;288 1983.
277. GREENIDGE K.C. et al.  
Acute intraocular pressure elevation after laser trabeculoplasty  
and iridectomy: a clinicopathologic study.  
Ophthalmic Surg 15;105-10 1984.

278. LUSTGARTEN J. et al.  
Laser trabeculoplasty: Aprospective study of treatment parameters.  
Arch Ophthalmol 102;517 1984.
279. TAKENAKA Y. et al.  
One quadrant argon laser trabeculoplasty and its indication.  
Jpn J Ophthalmol 31;483-8 1987.
280. ROUHLAINEN H. et al.  
Repeated 50 burn 180 degree argon laser trabeculoplasty.  
Acta Ophthalmol 66;83-6 1988.
281. TRAVERSO C. et al.  
Formation of peripheral anterior synechiae following argon laser trabeculoplasty. A prospective study to determine relationship to position of laser burns.  
Arch Ophthalmol 102;861-3 1984.
282. ROUHLAINEN H. et al.  
Peripheral anterior synechiae formation after trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 106;189-91 1988.
283. SCHWARTZ L.W. et al.  
Variation of techniques on the results of argon laser trabeculoplasty.  
Ophthalmology 90;781 1983.
284. STARITA R.J. et al.  
Histopathologic verification of position of laser burns in argon laser trabeculoplasty.  
Ophthalmic Surg 15;854-8 1984.
285. FORBES M. et al.  
Argon laser goniotocoagulation of the meshwork in open angle glaucoma.  
Trans Am Ophthalmol Soc 79;257 1981.
286. POLLACK I.P. et al.  
The effect of argon laser trabeculoplasty on the medical control of primary open angle glaucoma.  
Ophthalmology 90;785-9 1983.

287. BLONDEAU P. et al.  
Long term results of low power, long duration laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 104;339-42 1987.
288. ROUHIAINEN H. et al.  
The laser power needed for optimum results in argon laser trabeculoplasty.  
Acta Ophthalmol 64;254 1986.
289. SMITH J.  
Argon laser trabeculoplasty :comparison of bichromatic and monochromatic wavelengths.  
Ophthalmology 91;355 1984.
290. YASUDA N. et al.  
A comparative study of argon and Krypton laser trabeculoplasty in the treatment of open angle glaucoma.  
Folia Ophthalmol Jpn 37;764 1986.
291. JOHNSON, S.B. BRUBAKER. R.F.  
The fluorescein distribution volume of the anterior chamber.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 16;633, 1977.
292. COULANGEON. L.M.  
Fluorophotométrie par instillation. I/Débit d'humeur aqueuse et perméabilité endothéliale.  
J.Fr. Ophthalmol. 10 (5);365, 1987.
293. BLOOM. J.N. LEVENE. R. et al.  
Fluorophotometry and the rate of aqueous flow in man I/Instrumentation and normal values.  
Arch. Ophthalmol.94;435, 1976.
294. COAKES. R.L. BRUBAKER. R.F.  
The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye.  
Arch. Ophthalmol. 96;2045, 1978.
296. BRUBAKER R.F.  
Measurement of aqueous flow by fluorophotometry.  
En The glaucomas. C.V. MOSBY Cap 17;337, 1989.

295. KAUFMAN. P.L.  
Aqueous humor dynamics.  
En Duane. Clin. Ophthalmol. Vol. 3 Cap. 25, 1987.
297. FRIEDENWALD. J.S.  
Circulation of aqueous. I. Rate of flow.  
Arch. Ophthalmol. 7;538, 1932.
298. FRIEDENWALD. J.S.  
Circulation of aqueous. II. Mechanism of reabsorption of fluid.  
Arch. Ophthalmol. 8;9, 1932.
299. KINSEY. V.E. GRANT. W.  
The mechanism of aqueous humor formation inferred from  
chemical studies on blood-aqueous dynamics.  
J. Gen Physiol. 26;131, 1942.
300. BARANY E.H. et al.  
The rate of flow of aqueous humor : I The rate of disappearance of para-aminohippuric acid, radioactive radiopake, and radioactive diodrast from the aqueous humor of the rabbits.  
Am J Ophthalmol 32;177 1949.
301. BECKER. B.  
The decline in aqueous secretion and outflow facility with age.  
Am. J. Ophthalmol. 46, 731, 1958.
302. DAILEY. R.A.  
The effects of timolol maleate and acetazolamide on the rate of aqueous formation in normal human subjects.  
Am. J. Ophthalmol. 93;232, 1982.
303. ARAIE. M. TAKASE. M.  
Effects of S 596 carteolol, a new beta-adrenergic blockers, and flubiprofen on the human eye: a fluorophotometric study.  
Graeffe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 222;259, 1985.
304. ANSELM. P. et al.  
Action of drugs on the aqueous flow in man measured by fluorophotometry.  
Exp. Eye Res. 7;487, 1968.

305. BRUBAKER. R.F. NAGATAKI. S.  
Effect of chronically administered timolol on aqueous humor  
flow in patients with glaucoma.  
Ophthalmology 89;280, 1982.
306. BRUBAKER. R.F. NAGATAKI. S. et al.  
The effect of age on aqueous humor formation in man.  
Ophthalmology 88;283, 1981.
307. JOHNSON. D.H. BRUBAKER. R.F.  
Dynamics of aqueous humor in the syndrome of exfoliation  
with glaucoma.  
Am. J. Ophthalmol. 93;629, 1982.
308. JOHNSON. D.H.  
Aqueous humor dynamics in Fuch's uveitis syndrome. Am. J.  
Ophthalmol. 95;783, 1983.
309. WENTWORTH. W.O. BRUBAKER. R.  
Aqueous humor dynamics in a series of patients with third  
neuron Horner's syndrome.  
Am. J. Ophthalmol. 92;407, 1981.
310. WALKER. S.D. et al.  
Hypotony and aqueous humor dynamics in myotonic dystrophy.  
Invest.  
Ophthalmol. Vis. Sci. 22;744, 1982.
311. BRUBAKER. R.  
Uses of Fluorophotometry in glaucoma research.  
Ophthalmology 92;884, 1985.
312. CARLSON. K.H. et al.  
Effect of body position on intraocular pressure and aqueous  
flow.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28;1346, 1987.
313. COAKES. R.L. et al.  
Effects of adrenergic drugs on aqueous humor dynamics in the  
normal human eye. I. Salbutamol.  
Br. J. Ophthalmol. 68;393, 1982.
314. LEE. D.A. BRUBAKER. R.F.

Effect of phenilephrine on aqueous humor flow.  
Am. J. Ophthalmol. Current Eye Res. 2;89, 1982.

315. BRUBAKER. R. GAASTERLAND. D.  
The effect of isoproterenol on aqueous humor formation in humans.  
Inves. Ophthalmol. Vis. Sci. 25;357, 1984.
316. REISS. G.R.  
Aqueous humor flow during sleep.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25;776, 1984.
317. ARAIE. M. TAKASE. M.  
Effects of various drugs on aqueous humor dynamics in man.  
Jpn. J. Ophthalmol. 25;91, 1981.
318. NAGATAKI. S. BRUBAKER. R.F.  
Effect of pilocarpine on aqueous humor formation in humans beings.  
Arch. Ophthalmol. 100;818, 1982.
319. MENERATH. J. et al.  
Aqueous humor flow in normal subjects receiving different beta-blockers.  
En Ocular Fluorophotometry and the future. Ed. Kugler & Ghedini, Amsterdam, 1989.
320. ARAIE. M. et al.  
Effects of adrenergic agonists and adrenergic blocking agent on human aqueous humor dynamics.  
Acta. Soc. Ophthalmol. Jap. 84;1436. 1980.
321. RAVIOLA. G.  
Effects of paracentesis on the blood-aqueous barrier: An electron microscope study on macaca mulatta using horseradish peroxidase as a tracer.  
Invest. Ophthalmol. 13;828, 1974.
322. COULANGEON. L.M. et al.  
Fluorophotométrie par instillation. II/Effect d'un collyre bêta-bloquant chez le sujet normal.  
J. Fr. Ophthalmol. 10 (5);375, 1987.

323. YABLONSKY, M.E.  
Methods for assessing the effects of pharmacologic agents on aqueous humor dynamics.  
Biomed. Foundations of Ophthalmol. Vol. 3 Cap 25, 1988.
324. YABLONSKY, M.E. et al.  
Fluorophotometric study of intravenous carbonic anhydrase inhibitors in rabbits.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 28;2076, 1987.
325. YABLONSKY, M.E. et al.  
The effect of levobunolol on aqueous humor dynamics.  
Exp. Eye Res. 44;49, 1987.
326. SCHENKER, H.I. YABLONSKY, M.E. et al.  
Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects.  
Arch. Ophthalmol. 99;1212, 1981.
327. FINK A.I. et al.  
Argon laser trabecular surgery as an alternative to carbonic anhydrase therapy.  
Trans Ophthalmol Soc U K 102;125 1982.
328. SHIRAKASHI M. et al.  
Argon trabeculoplasty for chronic angle-closure glaucoma uncontrolled by iridotomy.  
Acta Ophthalmol 67;265-270 1989.
329. JUHAS T.  
Argon laser trabeculoplasty in the treatment of primary closed angle glaucoma.  
Cesk Ophthalmol 45;197-205 1989.
330. FU Y.A. et al.  
Argon laser gonioplasty with trabeculoplasty for chronic angle closure glaucoma.  
Ann Ophthalmol 19;419-22 1987.
329. SAFRAN M.J. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in younger patients with primary open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 97;292-5 1984.

330. TUULONEN A. et al.  
Laser trabeculoplasty versus medication treatment as primary therapy for glaucoma.  
Acta Ophthalmol 67;275-280 1989.
331. THOMAS J.V et al.  
Argon laser trabeculoplasty as initial therapy for glaucoma.  
Arch Ophthalmol 102;702-3 1984.
332. ROSENTHAL A.R. et al.  
Laser trabeculoplasty primary therapy in open angle glaucoma. A preliminary report.  
Arch Ophthalmol 102;699-701 1984.
333. MIGDAL C. et al.  
Primary therapy for chronic simple glaucoma the role of argon laser trabeculoplasty.  
Trans Ophthalmol Soc UK 104;62-6 1985.
334. DAMAILLY P. et al.  
Medium term tonometric results of trabeculectomies performed after trabeculoretaction using argon laser in chronic open angle glaucoma.  
J Fr Ophthalmol 12;41-5 1989.
335. BROOKS A.M. et al.  
Laser trabeculoplasty five years on.  
Aust N Z J Ophthalmol 16; 343-51 1988.
336. MOULIN F. et al.  
Chronic open angle glaucoma treated by trabecular retraction using an argon laser. Results over 4 years in the first cases.  
Ophthalmologie 2;75-80 1988.
337. MALAGOLA R. et al.  
Long term tonometry control of laser therapy of open angle glaucoma.  
Fortschr Ophthalmol 85;366-8 1988.
338. LUND O.E. et al.  
Long term results following argon laser trabeculoplasty.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 193;572-578 1988.



339. LEE P.F. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma:  
Long term clinical results and its future.  
Yen Ko Hsueh Pao 2;90-4 1986.
340. ANMARKRUD N. et al.  
Argon laser trabeculoplasty, 5 years experience from a local eye  
department.  
Acta Ophthalmol 182;34-36 1987.
341. SHINGLETON B.J. et al.  
Long term efficacy of argon laser trabeculoplasty.  
Ophthalmology 94;1513-8 1987.
342. TUULONEN A. et al.  
A controlled five year follow up study of laser trabeculoplasty  
as primary therapy for open angle glaucoma.  
Am J ophthalmol 104;334-8 1987.
343. TICHO U. et al.  
Laser trabeculoplasty in glaucoma. Ten year evaluation.  
Arch Ophthalmol 107;844-6 1989.
344. PROST F. et al.  
Chronic glaucoma treated by trabeculoretraction. Medium term  
study of perimetric changes.  
J Fr Ophthalmol 10 471-7 1987.
345. SHARPE E.D. et al.  
Argon laser trabeculoplasty as a means of decreasing  
intraocular pressure from "normal" levels in glaucomatous eyes.  
Am J Ophthalmol 99;704-7 1985.
346. LUNDE M.W.  
Argon laser trabeculoplasty in pigmentary syndrome with  
glaucoma.  
Am J. Ophthalmol 96;721 1983.
347. LIBERMAN M.F. et al.  
Laser trabeculoplasty and the glaucomas.  
Ophthalmology 90;790 1983.
348. TAKENAKA Y. et al.

Factors affecting success and PIO rise after argon laser trabeculoplasty.  
Jpn J Ophthalmol 31;475-82 1987.

349. RICH R. et al.  
The secondary glaucoma.  
The C.V. Mosby Co. 363 1982.
350. WISE J.B.  
Laser trabeculoplasty before and after aphakia and pseudophakia.  
The C.V. Mosby Co. 286 1985.
352. BROWN S.V. et al.  
Effect of the cataract surgery on intraocular pressure reduction obtained with laser trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 100;373-6 1985.
351. VAN METER W.S. et al.  
Laser trabeculoplasty for glaucoma in aphakic and pseudophakic eyes after penetrating keratoplasty.  
Arch Ophthalmol 106;185 1988.
353. KAZAKOVA E.L.  
Laser trabeculoplasty and the status of the crystalline lens in open angle glaucoma.  
Vestn Ophthalmol 105;10-3 1989.
354. GALIN M. A. et al.  
Laser trabeculoplasty and cataract surgery.  
Trans Ophthalmol Soc UK 104;72-5 1985.
355. FINK A.I. et al.  
Therapeutic limitations of argon laser trabeculoplasty.  
Br J Ophthalmol 72;263-9 1988.
356. ZBOROWSKY L. et al.  
Prognostic features in laser trabeculoplasty.  
Acta Ophthalmol 62;142 1984.
357. LEVY N.S. et al.  
Argon laser therapy in advanced open angle glaucoma.

Glaucoma 2;25 1982.

358. ROSENBLANTT M.A. et al.  
Intraocular pressure rise after argon laser trabeculoplasty.  
Br J Ophthalmol 71;772-5 1987.
359. PEDROTTI M.  
Hypertensive reaction after argon laser trabecular retraction in  
the treatment of open angle glaucoma.  
Ophthalmologie 2;443-5 1988.
360. JUHAS T. et al.  
Complications of argon laser trabeculoplasty.  
Cesk Ophthalmol 45;111-21 1989.
361. THE GLAUCOMA LASER TRIAL RESEARCH GROUP.  
I. Acute effects of argon laser trabeculoplasty on intraocular  
pressure.  
Arch Ophthalmol 107;1135-42 1989.
362. MOULIN F. et al.  
Late failures of trabeculoplasty.  
Int Ophthalmol 10;61-66 1987.
363. WILENSKY J.T. et al.  
Early and late failures of argon laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 101;895 1983.
364. SCHWARTZ A.L. et al.  
Four year experience With argon laser trabecular surgery in  
Uncontrolled open angle glaucoma.  
Ophthalmology 90;771 1983.
365. KRUPIN T. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in black and white patients with  
primary open angle glaucoma.  
Ophthalmology 93;811 1986.
366. SINGH M. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in asiatic eyes.  
Int Ophthalmol 10;161-5 1987.
367. MORIARTY B.J. et al.

- Argon laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma, results in black Jamaican population.  
Int Ophthalmol 12;217-21 1988.
368. TUULONEN A. et al.  
Laser trabeculoplasty as primary therapy in chronic open angle glaucoma.  
Acta Ophthalmol 62;150 1984.
369. KHAN K.A. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in a resident's program.  
Ophthalmic Surg 17;343-350 1986.
370. BRODELL G. et al.  
Results of argon laser trabeculoplasty by residents.  
Ann Ophthalmol 18;236-9 1986.
371. HONRUBIA F.M. et al.  
Argon laser trabeculoplasty after trabeculectomy.  
Doc Ophthalmol Proc 43;193 1985.
372. FELLMAN R.L. et al.  
Argon laser trabeculoplasty following failed trabeculectomy.  
J Ophthalmic Nurs Technol 5;65-8 1986.
373. ROBIN A.L. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in secondary open angle glaucoma.  
Arch Ophthalmol 101;382 1983.
374. HOSKINS H.D. et al.  
Manegment of failing filtering blebs with argon laser.  
Ophthalmis Surg 15;731-3 1984.
375. TUULONEN A. et al.  
Laser trabeculoplasty II in secondary glaucoma and after failed trabeculectomy in primary open angle glaucoma.  
Acta Ophthalmol 61;1016-20 1983.
376. POHJANPELTO P  
Argon laser treatment of the anterior chambre angle for increased intraocular pressure.  
Acta Ophthalmol 59;211 1981.

377. LOGAN P et al.  
Laser trabeculoplasty in the Pseudoexfoliation syndrome.  
Trans Ophthalmol Soc U K 103;586 1983.
378. TUULONEN A. et al.  
Laser trabeculoplasty in simple and capsular glaucoma.  
Acta Ophthalmol 61;1009 1983.
379. SCHWARTZ A.L. et al.  
Four year experience with argon laser trabecular surgery in  
uncontrolled open angle glaucoma.  
Ophthalmology 90;771 1983.
380. POHJANPELTO P.  
Late results of laser trabeculoplasty for increased intraocular  
pressure.  
Acta Ophthalmol 61;998 1983.
381. HETHERINGTON J.Jr  
Capsular glaucoma: management philosophy.  
Acta Ophthalmol 184;138-40 1988.
382. SVEDBERGH B.  
Argon laser trabeculoplasty in capsular glaucoma.  
Acta Ophthalmol 184;141-7 1988.
383. PSILAS K. et al.  
Comparative study of argon laser trabeculoplasty in primary  
open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma.  
Ophthalmologica 198;57-63 1989.
384. JUHAS T. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in the treatment of secondary  
glaucoma.  
Cesk Ophthalmol 45;105-10 1989.
385. GOLDMANN D.B. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in special forms of open angle  
glaucoma.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 191;13-5 1987
386. SPAETH G.L. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in the treatment of secondary

glaucoma.

Trans Am Ophthalmol Soc 81;325 1983.

387. BERGEA B.

Repeated argon laser trabeculoplasty.

Invest Ophthalmol Vis Sci 64;246 1986.

388. AKOPIAN V.S. et al.

Effectiveness of repeat laser trabeculoplasty in open angle glaucoma.

Vestn Ophthalmol 104;16-9 1988.

389. RICHTER C.U. et al.

Retreatment with argon laser trabeculoplasty.

Ophthalmology 94;1085-9 1987.

390. MARTENET A.C.

Is a second trabeculoplasty useful?

Bull Soc Belge Ophthalmol 220;17-21 1986

391. RITCH R et al.

Laser trabeculoplasty in exfoliation syndrome.

Bull NY Acad Med 59;339 1983.

392. WISE J.B.

Ten year results of laser trabeculoplasty: Dose the laser avoid glaucoma surgery or merely defer it?

Trans Ophthamol Soc UK 1;45 1987.

400. MESSNER D et al.

Repeat argon laser trabeculoplasty.

Am J Ophthalmol 103;113 1986.

401. STARITA R.J. et al.

The effect of repeating full-circumference argon laser trabeculoplasty.

Ophthalmic Surg 15;41 1984.

402. RITCH R.

A new lens for argon laser trabeculoplasty.

Ophthalmic Surg 16;331 1985.

403. HUGKLSTONE C.E.

The effects of different energy levels in argon laser trabeculoplasty.  
Acta Ophthalmol 67;271-274 1989.

404. KLAUZNY J. et al.  
Laser trabeculoplasty in the treatment of glaucoma.  
Klin Oczna 90;359-361 1989.
409. MADELAIN J. et al.  
Trabeculoretraction using argon laser and open angle glaucoma: results after 4 years.  
Bull Soc Ophthalmol Fr 88;1041-1045 1989.
410. BISHOP K.I. et al.  
Bilateral argon laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma.  
Am J Ophthalmol 107;591-5 1989.
411. BRANCATO R. et al.  
Laser trabeculoplasty: argon laser or krypton laser.  
Ophthalmologie 2;221-2 1988.
412. ANDREANOS D. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma.  
Ophthalmologie 2; 439-42 1988.
413. KRASNOV M.M. et al.  
Effectiveness of laser trabeculoplasty in primary open angle glaucoma.  
Vestn Ophthalmol 104;10-4 1988.
414. MOULIN F. et al.  
Adverse effects and complications of argon laser trabecular retraction: practical results.  
J Fr Ophthalmol 10;773-6 1987.
415. EFLMOVA M.N. et al.  
Results of trabeculoplasty in open angle glaucoma.  
Vestn Ophthalmol 103;212-5 1987.
416. SCHOENLEBER D.B. et al.  
Failed laser trabeculoplasty requiring surgery in open angle

glaucoma.  
Ophthalmic Surg 18;796-9 1987.

417. SKORPIK C. et al.  
Argon laser trabeculoplasty in simple glaucoma.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 188;288-90 1986.
418. MOULIN F. et al.  
Trabeculoporation? Trabeculoretraction? Trabeculoplasty?  
Review of the various designations used for laser treatment in  
primary open angle glaucoma.  
Ophthalmologica 191;75-83 1985.
419. DEMAILLY P. et al.  
Results 1 year after trabeculoretraction by 360 degree argon  
laser in the treatment of open angle glaucoma.  
J Fr Ophthalmol 8;11-8 1985.
420. ROHEN J.W. et al.  
Histoautoradiographic and electron microscopic studies on  
short term explant cultures of the glaucomatous trabecular  
meshwork.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 223;1-8 1985.
421. ZINK H. et al.  
Argon laser trabeculoplasty. Initial results of a prospective  
study.  
Klin Monatsbl Augenheilkd 184;278-82 1984.
422. THORMING C. et al.  
The corneal endothelium after laser therapy for glaucoma.  
Am J Ophthalmol 103;518-22 1987.
423. TRAVERSO C. et al.  
Central corneal endothelial cell density after argon laser  
trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 102;1322-4 1984.
424. WEINREB R.N. et al.  
Clinical aspects of argon laser trabeculoplasty.  
Int Ophthalmol Clin 24;79-95 1984.
425. WEBER P.A. et al.



Scanning electron microscopy of argon laser trabeculoplasty.  
Ophthalmic Forum 1;26 1983.

426. BONNEY C.H. et al.  
Short term effects of Q-switched ruby laser on monanterior chamber angle.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;310 1982.
427. HONG C. et al.  
Influence of laser argon treatment of glaucoma on corneal endothelium.  
Jpn J Ophthalmol 27;567 1983.
428. MOSES R.A. et al.  
Trabecular meshwork: a mathematical analysis.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 19;1490 1980.
429. OFNER S. et al.  
Pilocarpine and the increase in intraocular pressure after trabeculoplasty.  
Am J Ophthalmol 97;647 1984.
430. QUIGLEY H.A. et al.  
Laser energy levels for trabecular meshwork damage in the primate eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 24;1305 1987.
431. HONRUBIA F. et al.  
Trabeculoplastia con laser :relacion dosis resultados.  
Arch Soc Esp Ophthalmol 52;597 1987.
432. KEIGHTLEY S.J. et al.  
Prediction of the IOP rise after argon laser trabeculoplasty.  
Eye 1;577 1987.
433. MELAMED S. et al.  
Alteraciones del flujo de salida del humor acuoso secundarias a trabeculoplastia laser argon en monos.  
Br J Ophthalmol 71;776 1987.
434. MOULIN F. et al.  
Is the argon laser trabeculoplasty useful?  
Ophthalmic Laser Ther 2;183 1987.

435. NAVARRO M.C. et al.  
Trabeculoplastia con laser de argon: alternativa al tratamiento medico del glaucoma.  
Arch Soc Esp Oftalmol 53;41 1987.
436. PROSIO P.E.  
Argon laser trabeculoplasty as initial treatment of the open angle glaucoma.  
Boll Ocul 66(suppl);175 1987.
437. PROST F. et al.  
Argon trabeculoplasty in the open angle glaucoma. A medium term study of the visual field.  
J Fr Ophthalmol 10;471 1987.
438. SAINZ DE LA MAZA M.T. et al.  
Comparacion entre trabeculoplastia con Nd-YAG laser y trabeculectomia en el glaucoma pigmentario.  
Arch Soc Esp Oftalmol 52;603 1987.
439. SCHREMS W. et al.  
Nd-YAG laser trabeculoplasty on termic mode in the open angle glaucoma.  
Ophthalmic Laser Ther 2;167 1987.
440. VILAPLANA A. et al.  
Trabeculoplastia laser de argon a los dos años y medio de evolucion.  
Arch Soc Esp Oftalmol 52;591 1987.
441. AUDOUENEIX E. et al.  
Trabeculoplasty and AINE.  
Bull Soc Ophthalmol Fr 87; 541 1987.
442. ODBERG T.  
Trabeculoplastia primaria laser de argon tras un tratamiento previo con timolol. Una terapeutica economica y segura del glaucoma precoz.  
Acta Ophthalmol Copenh 68;317 1990.
443. SEARLE A.E.T. et al.  
Trabeculoplastia con laser de argon como tratamiento primario del glaucoma de angulo abierto: seguimiento a largo plazo.

- Glaucoma 5;12 1991.
444. SHIRAKASHI M. et al.  
Trabeculoplastia con laser de argon de baja potencia.  
Glaucoma 5;1 1991.
  445. HONRUBIA F.M.  
Terapeutica laser de argon en al glaucoma.  
LXIII Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmologia.1987.
  446. GARCIA SANCHEZ J.  
Tratamiento del glaucoma.  
LVI Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmologia.1979.
  447. BENEYTO P.  
Fluorofotometría de polo anterior: medida del flujo del humor acuoso y permeabilidad del endotelio corneal en sujetos sanos.  
Arh. Soc. Esp. Ophthalmol. Invest. 1;117, 1988
  448. ALISEDA PEREZ DE MADRID D.  
Fluorofotometria del segmento anterior II. Estudio del efecto inmediato de la trabeculoplastia láser. Arch. Soc. Esp. Oft. Invest, 2;123.
  449. PASTOR J.C. et al.  
Resultados de la tonografia computarizada.  
Arch Soc Esp Oftal 50;45 1986.
  450. HAYASHI M. YABLOSKY M.E.  
Eicosanoids as a new class of ocular hypotensive agents.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28;1640 1987.
  451. BITO L.A.  
The ocular effects of prostaglandins and other eicosanids.  
Progress in clinical and biological research. Vol 312  
Ed Alan R. Liss, Inc. New York 1989.
  452. BABIZAYEV M.A. et al.  
Clinical, structural and molecular phototherapy effects of ~~bx~~ irradiation on the trabecular meshwork of human glaucomatous eyes.  
Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 228;90-100 1990.

453. KUPFER C.  
Determination of pseudofacility in the eye of man.  
Arch. Ophthalmol. 80;194, 1968.
454. KUPFER C.  
Studies of aqueous humor dynamics in man. I. Measurements  
in young subjects.  
Invest. Ophthalmol. 10;518, 1971.
455. PHAM-DUY T. et al.  
Tonography and fluorophotometry in the clinical study of  
aqueous humor dynamics.  
FortschrOphthalmol 86;206-213 1989.
456. YABLONSKY M.E. et al.  
A fluorophoto- metric study of the effect of argon laser  
trabeculoplasty on aqueous humor dynamics.  
Am. J. Ophthalmol. 99;579, 1985,
457. ZIMMERMAN T.J. KAUFMAN H.E.  
Timolol. Dose response and duration of action.  
Arh. Ophthalmol. 95;605, 1977.
458. KAUFMAN P.L.  
Pressure-dependent outflow.  
En The Glaucomas, Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
459. ZIMMERMAN. T.J. et al.  
Timolol and facility of outflow.  
Invest Ophthalmol 16;623 1977.
460. HIGGINS. R.G.  
Acute effect of epiniphrine on aqueous humor formation in the  
timolol-treated eye as measured by fluorophotometry.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 19;420 1980.
461. TOWNSEND D.J. BRUBAKER R.F.  
Immediate effect of epinephrine on aqueous formation in the  
normal human eye as measured by fluorophotometry.  
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19;256, 1980.
462. KAUFMAN P.L. CRAWFORD K.  
The effects of prostaglandins on aqueous humor dynamics.

Ophthalm Clin Nor Am 1;141 1989.

463. BILL A.  
Early effects of epinephrine on aqueous dynamics in vervet monkey.  
Exp Eye Resch 8;35 1969.
464. LANGMAM M.E. et al.  
Adrenergic responses in the human eye.  
J Pharmacol Exp Ther 179;47 1971.
465. LANGMAM M.E. et al.  
The biphasic IOP response of rabbits to epinephrine.  
Invest Ophthalmol 15;119 1976.
466. GAASTERLAND D. et al.  
Studies of aqueous humor dynamics in man VI. Effect of age upon parameters of intraocular pressure in normal human eyes.  
Exp. Eye Res. 26;651, 1978.
467. BILL A. et al.  
Scanning electron microscopic studies of the trabecular meshwork and the canal of Schlemm: An attempt to localize the main resistance to outflow of aqueous humor in man.  
Acta Ophthalmol. 50;295, 1972.
468. BILL A.  
Conventional and uveo-scleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) at normal and high intraocular pressures.  
Exp. Eye Res. 3;283, 1966.
469. BILL A.  
Basic physiology of the drainage of aqueous humor. En: The ocular and cerebrospinal fluids.  
Exp. Eye Res. 25;291, 1977.
470. BILL A.  
Further studies on the influence of the intraocular pressure on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys.  
Invest. Ophthalmol. 6;364, 1967.
471. BILL A. et al.

Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*).  
Invest. Ophthalmol. 4;920, 1965.

472. BILL A.

Effects of long-standing stepwise increments in eye pressure on the rate of aqueous humor formation in a primate (*Cercopithecus ethiops*).  
Exp. Eye Res. 12;275, 1971.

473. BILL A.

The effect of changes on arterial blood pressure on the rate of aqueous humor formation in a primate (*Cercopithecus ethiops*).  
Ophthalmol. Res. 1;193, 1970.

474. LEHNINGER A.L.

Enzimas: cinetica e inhibicion.  
Ed Omega: Bioquímica Cap 8;189 1980.

475. BILL A.

The role of ciliary blood flow and ultrafiltration in aqueous humor formation.  
Exp. Eye Res. 16;287, 1973.

476. BRUBAKER R.F. et al.

Effect of trabecular photocoagulation on the aqueous humor dynamics of the human eye.  
Am J Ophthalmol 96;139-47 1983.

477. SPITZNAS. M. et al.

The effect of laser trabeculoplasty on outflow facility and aqueous flow in primary open angle glaucoma.  
En Ocular Fluorophotometry and the future. Ed. Kugler & Ghedini, Amsterdam, 1989.

478. TSURU T. et al.

Breakdown of the aqueous barrier with argon laser trabeculoplasty: a fluorophotometric study.  
Nippon Ganka Gakkai Zasshi 92;166-72 1988.

479. BRUBAKER R.F.

Clinical evaluation of the circulation of aqueous humor.

En Duane TD. Ed: Clinical Ophthalmology, Philadelphia.  
Harper & Row Inc, 1986.

480. BRUBAKER R.F.  
Measurement of aqueous flow by fluorophotometry.  
En The Glaucomas, Ed. CV Mosby, St. Louis, 1989.
481. FELLER D.B. et al.  
Breakdown and reestablishment of blood-aqueous barrier with  
laser trabeculoplasty.  
Arch Ophthalmol 102;537 1984.
482. LEE P.Y. et al.  
Effects of prostaglandin PGF<sub>2a</sub> on aqueous humor dynamics  
in rabbit, cat and monkey.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 25;1087 1984.
483. BEITCH B.R. y col  
The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the  
rabbit.  
Br J Pharmacol 37;158 1969.
484. EAKINS K.E. y col.  
Increased intraocular pressure produced by prostaglandins E1  
and E2 in the cat eye.  
Exp Eye Res 10;87 1970.
485. KASS M.A. y col.  
Prostaglandin E1 and aqueous humor dynamics.  
Invest Ophthalmol 11;1022 1972.
486. KELLY R.G.M. et al.  
Effects of prostaglandins and prostaglandin antagonist on  
intraocular pressure and protein in monkey eye.  
Can J ophthalmol 6;205 1971.
487. WAITZMAN M.M. et al.  
Prostaglandins influences on intraocular pressure and pupil  
size.  
Am J Ophthalmol 212 ;329 1967.
488. PODOS S.M. et al .  
Prostaglandins synthesis, inhibition, and intraocular pressure.

Invest Ophthalmol 12;426 1973.

489. BITO L.Z. et al.  
Species differences in the response of the eye to irritation and trauma: A hypothesis of divergence in intraocular defence mechanisms, and the choice of experimental animals for eye research.  
Exp Eye Res 39;807 1984.
490. GREEN K. et al.  
Pattern of ocular response to topical and systemic prostaglandins.  
Invest Ophthalmol 14;36 1985.
491. STARR M.S. et al.  
Further studies on the effects of prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit.  
Exp Eye Res 11;170 1971.
492. CAMRAS C.B. et al.  
Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 16;1125 1977.
493. BITO L.Z. et al.  
Long term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cats and monkeys eyes.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 24;312 1984.
494. STERN F.A. et al.  
Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2a</sub> on cats and rhesus monkey eye.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;588 1982.
495. CAMRAS C.B. et al.  
Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate eyes by topically applied prostaglandin F<sub>2a</sub>.  
Curr Eye Res 1;205 1981.
496. CRAWFORD K. et al.  
Effects of prostaglandin F<sub>2a</sub> on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys.



Curr Eye Res 6;1035 1987.

497. ALM A. et al.  
Intraocular pressure and ocular side effects after PGF<sub>2</sub>a eye drops.  
Pros Int Soc Eye Res 4;14 1986.
498. GIUFFRÉ G. et al.  
The effects of PGF<sub>2</sub>a in the human eye.  
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 222;139 1985.
499. KERSTETTER J.R. et al.  
Prostaglandins F<sub>2</sub>a-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous flow.  
Am J Ophthalmol 105;30 1988.
500. LEE P.Y. et al.  
The effects of PGF<sub>2</sub>a on intraocular pressure in normotensive humans subject.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 29;1474 1988.
501. LEE P.Y. et al.  
Intraocular pressure effects of multiple doses of drugs applied to glaucomatous monkey eye .  
Arch Ophthalmol 105;249 1987.
502. WANG R.F. et al.  
The ocular hypotensive effects of PGF<sub>2</sub>a-IE and PGA<sub>2</sub> in glaucomatous monkeys.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28;266 1987.
503. VILLUMSEN J. et al.  
The effect of PGF<sub>2</sub>a eye drops in open angle glaucoma.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28;378 1987.
504. GREEN K. et al.  
Effect of various drugs on pseudofacility and aqueous humor formation in the rabbit eye.  
Exp Eye Res 28;239 1979.
505. MACRI F.J. et al .  
The effects of prostaglandins on aqueous humor dynamics.  
Prostaglandins 20;179 1980.

506. MASHUDA K. et al .  
Effects of prostagladins on inflow and outflow of aqueous humor in rabbits.  
Jap J Ophthalmol 17;300 1973.
507. NILSSON S.F.E. et al.  
PGF2a increases uveoscleral out flow.  
Invest ophthalmol Vis Sci 28;284 1987.
508. CASEY W.J. et al.  
PGE2 and aqueous humor dinamycs in the rhesus monkey eye.  
Prostaglandins 8;327 1974.
509. GREEN K. et al.  
Antagonism of arachidonic acid induced ocular effects by #-1-tetrahydocannabinol.  
Invest ophthalmol 13;422 1974.
510. KASS M.A. et al.  
Prostaglandin E1 and aqueous humor dynamics.  
Invest ophthalmol 11;1022 1972.
511. CAMRAS C.B. et al .  
Multiple dosing of prostaglandin F2a or epinephine om cynomolgus monkey eyes. I aqueous humor dynamics.  
Invest ophthalmol Vis Sci 28;463 1987.
512. HAYASHI M. et al.  
Eicosanoids as a new of ocular hypotensive agents.  
2.Comparison of the apparent mechanism of the ocular hypotensive effects of A and F type prostaglandins.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 28 1639.1987.
513. BRUBAKER R.F.  
The flow of aqueous humor in human eye.  
Trans Am Ophthalmol 80;391 1982.
514. KAUFMAN P.L.  
Effects of intracamerally infused prostaglandins on outflow facility in cynomolgus monkey eyes with intact or retrodisplaced ciliary muscle.  
Exp Eye Res 43;819 1988.

515. GABELT B.T. et al.  
Direct measurement of increased uveoscleral outflow following  
PGF2a using two methods.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 29;127 1988.
516. BARANY E.H. et al.  
Localized contraction and relaxation within ciliary muscle of  
the vervet monkey.  
The structure of the eye. Ed:Lutjen-Drecoll. Stuttgart.1965.
517. BILL. A.  
Effects of atropine and pilocarpina in cynomolgus monkey.  
Exp Eye Res 6;120 1967.
518. CRAWFORD K. et al.  
Pilocarpine antagonizes PGF2a induced ocular hypotension:  
evidence for enhancement of uveoscleral outflow by PGF2a.  
Arch Ophthalmol 105;1112 1987.
519. KAUFFMAN P.L. et al .  
Recent advances in the physiology and pharmacology of the  
ciliary muscle in relation to aqueous humor outflow.  
Proc Int Soc Eye Res 5;73 1988.
520. VAN ALPHEN G.W.H.M. et al.  
The effect of PGs on the isolated internal muscles of the  
mammalian eye, including man.  
Doc Ophthalmol 42;397 1977.
521. TAMM E. et al.  
Morphological changes in the anterior segment of cat eyes after  
treatment with PGF2a.  
Proc Int Soc Eye Res 5;35 1988.
522. LUTJEN-DRECOLL E. et al.  
Morphological study of the anterior segment of cynomolgus  
monkey eyes following treatment with prostaglandinF2a.  
Exp Eye Res 47; 761 1988.
523. ENGSTROM P. et al.  
Alpha-adrenergic stimulation of prostaglandin release from  
rabbit iris-ciliary body in vitro.  
Invest Ophthalmol Vis Sci 22;757 1982.

524. BHATTACHERJEE P. et al.  
Effect of indomethacin on the ocular hypotensive action of the  
adrenaline on the rabbit.  
Exp Eye Res 24;307 1977.
525. CAMRAS C.B. et al.  
Inhibition of the epinephrine induced reduction of intraocular  
pressure by systemic indomethacin in humans.  
Am J Ophthalmol 100;169 1985.
526. UNGER W.G. et al.  
Prostaglandins and neurologically ocular response to laser  
irradiation of the rabbit iris.  
Exp Eye Res 25;209 1977.
527. ARAIE M. et al.  
Effects of laser trabeculoplasty on the human aqueous humor  
dynamics: a fluorophotometric study.  
Ann. Ophthalmol. 16; 541, 1984.
528. LOPEZ ABAD C.  
Laserterapia en el glaucoma.  
Tesis doctoral. Universidad Complutense 1984.
529. BENEYTO P.  
Estudio de la dinamica del humor acuoso mediante  
fluorofotometria en el glaucoma de angulo abierto.  
Tesis Doctoral. Universidad Complutense 1991.
530. MENERATH J.M.  
La barriere hemato-aqueuse et son exploration  
fluorophotometrique.  
Tesis Doctoral. Universite de Clermont 1986.